



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 Constantine 1 - Frères Mentouri

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Animale

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 :

**ANALYSE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA SCHIZOPHRÉNIE
ET ÉTUDE CAS-TÉMOINS ENTRE PATIENTS
SCHIZOPHRÈNES CONSANGUINS ET NON CONSANGUINS**

Présenté et soutenu par: MATOUK IKRAM

Le: 26/06/2025

BOUTAGHANE AYA

Jury d'évaluation :

Président : Rezgoune M. Larbi (PROF-Université Constantine 1).

Encadrant : Mimouni Asma (MCB-Université Constantine 3).

Examineur : Ziada Hadia (MCA -Université Constantine 1).

Année universitaire

2024- 2025

REMERCIEMENTS

في نهاية هذا المشوار العلمي، وبين أيدينا ثمرة تعبنا وسهرنا، نقف نحن الاثنتين عاجزتين عن ترجمة امتناننا العميق لكل من كان جزءًا من هذه الرحلة؛ رحلة لم تكن مجرد بحث تخرّج، بل تجربة إنسانية بكل ما تحمل الكلمة من معنى.

أولًا، نتوجه بخالص الشكر إلى مشرفتنا العزيزة ميموني أسماء، التي كانت أكثر من مرشد علمي، فقد قدمت لنا الدعم والتوجيه الذي كان له الأثر الكبير في تطور هذا البحث.

كما نود أن نعرب عن امتناننا العميق للدكتور صغير أحمد الشريف، الذي كان لنا مصدر إلهام ودعم دائم. كانت نصائحه وتوجيهاته قيمة، وساهمت في تشكيل هذا العمل على النحو الذي يظهر أمامكم اليوم.

كما نشكر الدكتورة كمال على وقتها ودعمها المستمر وتشجيعها، الذي كان له دور كبير في تقدمنا في هذا المشروع.

نتوجه أيضًا بجزيل الشكر إلى الطاقم الطبي والإداري بمستشفى الأمراض العقلية محمود بالعمري – جبل الوحش، على تعاونهم ودعمهم في جميع مراحل البحث.

بكل فخر وامتنان، نشكر الأستاذ رزقون محمد العربي والأستاذة زيادة هادية على تأطيرهم لهذا العمل وتشريفهم بعضويتهم في لجنة المناقشة.

وأخيرًا، نقدم الشكر لجميع من ساهم في نجاح هذا العمل، من قريب أو بعيد، على دعمهم المستمر وتشجيعهم.

إلى كل من آمن بنا، شكرًا لا تكفي. إلى من ساعدنا، ندين لكم بجزء من هذا الإنجاز، وإلى من شاركنا الطريق، أنتم جزء من هذه الصفحة، من هذه الذكرى، ومن هذا النجاح.

DÉDICACES IKRAM

إلى والديّ العزيزين،

إلى من منحاني كل ما أملك، من آمنة بي حين كنتُ أخشى نفسي، وزرعا في قلبي حبّ الخير، وحبّ العلم،
وحبّ الحياة...

إلى والدي الحبيب فاروق، أول رجل أحببته، سندي الصامت، الذي إن اهتزت الدنيا من تحتي، ظلّ واقفاً
يمدّ لي يد العون دون أن يملّ. أنت من علّمني أنّ العطاء لا يُقاس، وأن الكلمة الطيبة صدقة، وأن الظهر
المستقيم وراءه قلب لا ينكسر.

أما والدتي الغالية سمراء، فهي نور هذا العمر.

"هي التي إن نظرتُ في عينيها نسيْتُ تعب الطريق، ووجعي، وخوفي."

يا من أحرقتُ أناملكِ شموعاً لتنيريّ طريقي، وما زالت يدك تربيّت على وجعي، وقلبك يسابق نبضي في
الحنين، أمي، صديقتي الأولى، بيت أسراري، ومدرستي الأولى في الحب والرحمة والثبات.

إلى أخي الوحيد، رفيق ظلي هيثم،

من كان صوت العقل حين تشبّث قلبي، وسندي في اللحظات التي لا يسمع فيها أحد سوى من أحبني
بصدق.

هو الحزن الثابت حين تتبعثر الأشياء، هو الصمت الجميل الذي يقول دائماً: أنا هنا، لا تخافي شيئاً.

إلى أختي الحبيبتين، رفيقتي الدرب أشواق وأسماء، من نسجتا معي نسيج ذكرياتي، ضحكاتنا التي ما
زالت تملأ أركان قلبي، ودموعنا التي كنا نمسحها معاً دون حاجة للكلمات.

كنتما وما زلتما زهرتين في بستان عمري.

إلى قطي الصغير ربشوش،

نعم، حتى أنت، رفيقي الهادئ في ليالي التعب، حين كان العالم صامتاً، كنت تملأ وحدتي بصوت خافت،
لكنه أحسن من كثير من الأصوات.

إلى صديقتي راضية، مرام، زينب، نهاد، إلهام، وشيماء،

إلى الأوفياء اللواتي كنّ حضناً، وملجأ، ومرآة،

"أنتم لحنُ العمر حين يختلّ الإيقاع، وأنتم دفء الأيام حين يبرد الزمن."

علّمتوني أن الأحرّة لا تحتاج لدم، بل لصدق، ووجود، وتُبل.

إلى بينومتي آية... رفيقة الدرب والمسير، بلسمة على حواف قلبي، شكرا لأجل كل لحظة جميلة من القلب.

رأيث ملامح من انكسر ولم يجد من يُمسك به، وجوهاً أنهكها الصمت، وقلوبًا تصارع ما لا يُقال...

هناك، في زوايا الألم، عرفتُ أن بعض الوجع لا يُشفى... بل يُحترم.

إلى مرضى الفصام،

كل نظرة في عيونهم كانت تحكي قصة لا يصدقها أحد... إلا من اقترب.

إلى من قالوا يوماً: أنتِ قادرة،

إلى من رفعوا رأسي حين أثقلته الأيام...

شكرًا، فأنتم من أوصلني إلى هذه الصفحة من عمري.

إلى نفسي

إلى تلك الفتاة التي صبرت، وسهرت، وواجهت، التي ذرفت دموعًا في صمت، وابتسمت كي لا تقلق

أحدًا، التي قاومت حين لم يُشاهدها أحد... وها هي اليوم تبتسم، لأنها وصلت رغم كل شيء.

"تعثرتُ كثيرًا... لكنني لم أنكسر، زرعْتُ الصبر في قلبي، فأنبث نورًا، وسرْتُ وحدي حين خفت كلُّ

الطرق، وها أنا ذا... أكتب نهاية فصل، وبداية حلم."

إلى الأحلام الصغيرة التي كبرت في قلبي، التي خبّأتها بين دفاتري، ونثرتُ لها الدعاء لسنوات،

هذا العمل لكم...

لكل ما تمنيت، ولكل ما قاومت لأجله، ولكل ما سيأتي بإذن الله، أجمل وأصدق.

وفي الختام، أقول:

"سأمضي، وإن ضاقت عليّ الدروب،

فإنّ الذي زرع الحلم، بالحق يُنمّ المكتوب."

DÉDICACES AYA

الحمد لله الذي علّم بالقلم، علّم الإنسان ما لم يعلم، نحمده ونستعينه ونستغفره، ونسأله التوفيق والسداد في القول والعمل. أما بعد،

يأتي إعداد هذه المذكرة تنويجاً لمسار علمي وجامعي في رحاب البحث والمعرفة، ويمثل خطوة متواضعة في سبيل الإسهام في فهم أعمق لاضطراب معقد مثل الفصام.

نسأل الله أن يجعل هذا العمل خالصاً لوجهه الكريم، نافعاً للعلم والمجتمع، وأن يكتب لنا فيه الأجر والثواب.

"من لا يشكر الناس لا يشكر الله"

أهدي هذا العمل، بكل مشاعر الامتنان والتقدير، إلى كل من يعيش مع مرض الفصام.

إلى أولئك الأشخاص الشجعان الذين، رغم العواصف الداخلية التي لا تُرى، ما زالوا يجدون القوة ليبتسموا، ليمدوا أيديهم للآخرين، بل وأحياناً ليواسوا من حولهم رغم ما يمرون به من ألم صامت.

شكراً لصلابتكم الهادئة، وإنسانيتكم العميقة، ولأنكم علمتموني أن القوة لا تُقاس دائماً بما هو ظاهر، بل بما يُعاش بصمت.

لقد ذكرتموني بأن المعاناة لا تنفي الكرامة، وأن الهشاشة لا تلغي العظمة، وأن كل حياة، مهما كانت ندوبها، تستحق أن تُعامل باحترام، وإصغاء، وتعاطف.

أولاً، شكراً لهذه المرأة القوية التي تعيش بداخلي،

شكراً لنفسي، إلى تلك الروح التي قاومت بصمت، وواصلت السير رغم التعب، ورفضت أن تستسلم لظلال الألم النفسي.

أشكرك يا أنا، لأنك لم تتخلي عن نفسك، لأنك آمنت بالنور حتى حين بدا كل شيء مظلماً، ولأنك واصلت المضي خطوة بخطوة حتى وصلت إلى هنا.

هذا العمل ثمرة كل لحظة صبر، وكل دمة صامتة، وكل فجر استقبلته رغم الليالي الثقيلة.

قد لا يراك الجميع، لكنّي أراك... وأنا فخورة بك.

إلى عائلتي العزيزة، والداي.. عبد الحق أبي قمتي ومقاميوسندي الذي دائما ما ينحني ليرفعني، ونسيمة
أمي أمانتي ومأمنيوأمنيتي.

أخي الحبيب وتوأم روعي أيمن، شكرا على كل المرات التي شاركتني فيها فرحتي وتقاسمت معي
أحزاني.

أختي الصغيرة رحمة ملاك، شكرا لأنك كنت هناك حين لم أكن احتاج سوى لحضور صادق.

صديقتي، التي كلما دعوت فيها الله ألا يتركني أغرق يرسلها كفارب نجاه.. نور حبيبتي.

صديقاتي وأخواتي، مرام، زينب ونهاد، لا أعلم كيف تُعاش الحياة من بعدكن، شكرا لكن على وفائكن
ودعمكن، شكرا على كل هذه الذكريات الجميلة التي لا تُنسى.

بينومتي إكرام العزيزة، مرآة نفسي، شكرا، لكل المرات التي مشينا فيها يدا بيد في هذا الدرب.

ليس الخليل من إذا ضاقت بك الدنيا تخلى

بل الخليل من إذا ضاقت بك الدنيا تجلّى

شكرا لكل خليل عزيز لم يسعنا ذكر اسمه.

ختاما، ليكون مسكا، شكرا لغيوم.. التي حتى قبل أن تأتي كانت جزءا من هذه الرحلة.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABRÉVIATIONS

RÉSUMÉS

INTRODUCTION	1
--------------------	---

CHAPITRE 1 : GÉNÉRALITÉS SUR LA SCHIZOPHRÉNIE

1. Définition	3
2. Historique	3
3. Épidémiologie	4
3.1 Prévalence et incidence	4
3.2 Sexe et âge de début	4
3.3 Saison de naissance	4
4. Clinique de la schizophrénie	4
4.1 Diagnostique	4
4.2 Symptomatologie	5
4.3 Types cliniques de la schizophrénie	9
4.4 Traitement	10
5. Etiopathogénie de la schizophrénie	11
5.1 Facteurs génétiques	11
5.2 Facteurs neurobiologiques	12
5.3 Facteurs environnementaux	13
5.4 Facteurs épigénétiques	14

CHAPITRE 2 : GÉNÉTIQUE DE LA SCHIZOPHRÉNIE

1. Épidémiologie génétique de la schizophrénie	15
1.1 Études d'agrégation familiale	15
1.2 Études des jumeaux	15
1.3 Études d'adoption	15
2. Aspects génétiques de la schizophrénie.....	16
2.1 Mode de transmission	16
2.2 Les études de liaison	16
2.3 Études d'association	17
2.4 Épigénétique	18
3. Gènes et polymorphismes impliqués dans la schizophrénie.....	18

3.1	Gène <i>DISC1</i>	19
3.2	Gène <i>COMT</i>	19
3.3	Gène <i>NRG1</i>	20
3.4	Gène <i>DRD2</i>	21
4.	Gènes et polymorphismes de l'étude	22
4.1	Enzyme de conversion de l'angiotensine (<i>ACE</i>).....	22
4.2	Gène <i>ACE</i>	26
4.3	Polymorphismes g génétiques du gène <i>ACE</i>	28
4.4	Polymorphisme Insertion/délétion du gène <i>ACE</i>	28
5.	Consanguinité.....	29

CHAPITRE 3 : PATIENTS ET MÉTHODES

1.	Étude épidémiologique	29
1.1	Population d'étude.....	29
1.2	Les critères d'inclusion et d'exclusion.....	29
2.	Étude moléculaire.....	30
2.1	Les patients et les témoins.....	30
2.2	Les critères d'inclusion et d'exclusion.....	30
3.	Les consentements et les questionnaires.....	30
4.	Le recueil du matériel génétique	31
5.	Analyse génétique.....	31

CHAPITRE 4 : RÉSULTATS ET DISCUSSION

1.	Etude épidémiologique.....	38
1.1	La description de la population d'étude.....	38
1.2	Données sociodémographiques.....	39
1.3	Caractéristiques cliniques.....	49
1.4	Caractéristiques de la schizophrénie.....	56
2.	Etude moléculaire.....	61

CONCLUSION ETPERSPECTIVES.....63

LISTES DES REFERENCES BIBLIOGRAPHIES

LES ANNEXES

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Structure de l'ACE	23
Figure 02 : Structure de la forme somatique et testiculaire de l'ACE	24
Figure 03 : Les différentes voies de synthèse et de dégradation de l'angiotensine II.....	26
Figure 04 : Localisation des promoteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine somatique et testiculaire.....	27
Figure 05 : le locus du gène.....	28
Figure 06 : Polymorphisme I/D du gène ACE.....	29
Figure 07 : Répartition des patientes selon les classes d'âge.....	40
Figure 08 : Répartition des patients selon les tranches d'âge chez les consanguins et les non consanguins.....	41
Figure 09 : Répartition des patients selon le sexe.....	42
Figure 10 : Répartition des sexes parmi les PC et PNC.....	43
Figure 11 : Répartition des patients selon le niveau d'instruction.....	46
Figure 12 : Répartition des patients selon la profession.....	47
Figure 13 : Répartition selon la localisation géographique.....	48
Figure 14 : Répartition selon la saison de naissance.....	49
Figure 15 : Répartition des patients selon les antécédents toxiques.....	50
Figure 16 : Comparaison entre le statut tabagique chez les PC et PNC.....	51
Figure 17 : Répartition des patients selon les antécédents judiciaires.....	52
Figure 18 : Répartition des patients selon les antécédents de TS.....	53
Figure 19 : Comparaison entre les antécédents de TS chez les PC et PNC.....	54
Figure 20 : Répartition des patients selon les ATCD familiaux de maladies Psychiatriques.....	55
Figure 21 : la présence d'antécédents familiaux psychiatriques (AFP), entre PC et PNC.....	56
Figure 22 : Répartition des antécédents psychiatriques familiaux selon le degré de parenté chez les PC et PNC.....	56
Figure 23 : Répartition des patients selon le nombre d'hospitalisations	

psychiatriques.....	57
Figure 24 :Répartition du nombre d'hospitalisations entre les PC et PNC.....	58
Figure 25 : Répartition des patients selon l'âge du début de la maladie.....	59
Figure 26 : Répartition des PC et PNC selon l'âge de début.....	59
Figure 27 :migration sur gel d agarose de notre PCR.....	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les différents types d'hallucinations.....	6
Tableau 2 : Principaux types de délires.....	7
Tableau 3 : Symptômes négatifs de la schizophrénie.....	8
Tableau 04 : Séquences des amorces utilisées pour l'amplification (<i>rs4646994</i> - <i>ACE</i>).....	33
Tableau 05 : Composition du milieu réactionnel de la PCR pour(<i>rs4646994</i> - <i>ACE</i>).....	33
Tableau 06 : Programme du thermocycleur pour l'amplification (<i>rs4646994</i> - <i>ACE</i>).....	34
Tableau 07 :Caractéristiques générales de la population d'étude.....	39
Tableau 08 : Répartition des patients selon le statut marital.....	44
Tableau 09 : Statut matrimonial entre les PCet PNC.....	45
Tableau 10 : Répartition des patients selon les motifs d'hospitalisation.....	57
Tableau 11 :Description des patients de l'étude moléculaire.....	61

LISTE DES ABRÉVIATIONS

5HT2a :	5-HydroxytryptamineReceptor 2A
Aa :	Acide aminé
ACE :	Angiotensine Converting Enzyme
AFP :	Antécédents Familiaux Psychiatriques
AMPc :	Adénosine Monophosphate Cyclique
ANG :	Angiotensine
AP2 :	Antipsychotiques de deuxième génération
ARNm :	Acide Ribonucléique messenger
ATCD :	Antécédents
BDNF :	Brain-DerivedneurotrophicFactor
CIM :	Classification Internationale des Maladies
CMH :	Complexe Majeur d’Histocompatibilité
COMT :	Catechol-O-methyltransferase
CRBT :	Centre de Recherche de Biotechnologie
dATP :	DeoxyadénosineTriphosphate
Del :	Délétion
dCTP :	DésoxycytidineTriphosphate
dGTP:	DésoxyguanosineTriphosphate
DISC1:	Disrupted in Schizophrenia
dNTP:	Deoxynucleotide Triphosphate
DO:	DensitéOptique
DRD2:	Dopamine D2 Receptor
DSM:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
dTTP :	Désoxythymidine triphosphate
ECA :	Enzyme de Conversion de l’Angiotensine
EDTA:	Ethylene Diamino Tetracetic Acid
EHS :	Établissements Hospitaliers Spécialisés
GABA:	Gamma-Aminobutyric Acid
gACE:	Germinal AngiotensinConvertingEnzyme
GAD67:	La Glutamate Decarboxylase
GWAS:	Genome-Wide Association Study
HLA :	HumanLeukocyteAntigen

HERV:	Human Endogenous Retrovirus
I/D :	Insertion / Délétion
Ins :	Insertion
Met :	Méthionine
NaCl :	Chlorure de Sodium
NCBI:	National Center for Biotechnology Information
NMDA:	N-methyl-D-aspartate
NRG1 :	Neuregulin-1
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
OR:	L'OddsRatio
PANSS:	Positive and Negative Syndrome Scale
Pb :	Paire de bases
PCR :	Polymerase Chain Reaction
PGC :	Psychiatrique Genomics consortium
RELN :	Reelin
RFLP :	Polymorphisme de longueur des fragments de restriction
sACE:	SomaticAngiotensinConverting Enzyme
SCA1:	Spinocerebellarataxia type 1
SCZ:	Schizophrénie
SDS :	Sodium Dodecyl Sulfate
SNP:	Single NucleotidePolymorphism
SPR :	Symptômes de Premier Rang
SRA :	Système Rénine–Angiotensine
SRM :	Spectroscopie par Résonance Magnétique
tACE :	TesticularAngiotensinConverting Enzyme
TBE :	Tris-Borate-EDTA
TCC:	Thérapie Cognitivo-Comportementale
TS:	Tentative de Suicide
UTR :	UntranslatedTranscribedRegion
UV :	Ultraviolet
Val :	Valine

RÉSUMÉ

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique multifactorielle, résultant d'interactions complexes entre des facteurs environnementaux et des prédispositions génétiques. Dans cette optique, notre étude s'est intéressée à deux aspects génétiques potentiels: la consanguinité et le polymorphisme I/D du gène *ACE*, connu pour son rôle dans la régulation de fonctions cérébrales impliquées dans la physiopathologie de la schizophrénie.

Nous avons mené une étude épidémiologique descriptive et comparative portant sur 233 patients schizophrènes hospitalisés au CHS de Djebel El Ouehch à Constantine. L'échantillon a été divisé en deux groupes selon l'origine consanguine ou non des patients. Les données sociodémographiques et cliniques ont été analysées à partir des dossiers médicaux. Un volet moléculaire a également été entrepris par la constitution d'une banque d'ADN de 33 échantillons, avec l'objectif d'étudier le polymorphisme rs4646994 (I/D) du gène *ACE*.

Les résultats ont mis en évidence une prédominance masculine, une majorité de patients sans emploi, célibataires, et un âge moyen d'apparition des symptômes de 25 ans. D'un point de vue clinique, une proportion élevée de patients présentaient des habitudes toxiques, des antécédents familiaux psychiatriques, et des hospitalisations répétées.

L'analyse comparative entre patients consanguins et non consanguins a révélé plusieurs tendances suggérant une sévérité clinique accrue chez les patients issus de mariages consanguins, notamment un âge de début plus précoce, un taux plus élevé d'hospitalisations répétées et une fréquence plus importante d'antécédents familiaux psychiatriques.

En conclusion, nos données suggèrent une possible corrélation entre la consanguinité et la gravité clinique de la schizophrénie, renforçant l'hypothèse d'un rôle génétique aggravant. Ces résultats soulignent l'importance de poursuivre les recherches dans ce domaine, avec un élargissement de la cohorte et l'utilisation d'outils moléculaires optimisés pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à cette maladie complexe.

Mots clés : Schizophrénie, consanguinité, génétique, facteurs de risques, *ACE*, polymorphisme I/D.

ABSTRACT

Schizophrenia is a multifactorial psychiatric disorder resulting from complex interactions between environmental factors and genetic predispositions. In this context, our study focused on two potential genetic contributors: consanguinity and the I/D polymorphism of the *ACE* gene, known for its role in regulating brain functions involved in the pathophysiology of schizophrenia.

We conducted a descriptive and comparative epidemiological study on 233 schizophrenic patients hospitalized at the CHS of Djebel El Ouehch in Constantine. The sample was divided into two groups based on whether or not the patients came from consanguineous marriages. Sociodemographic and clinical data were collected from medical records. A molecular component was also included through the creation of a DNA bank of 33 samples, aiming to study the rs4646994 (I/D) polymorphism of the *ACE* gene.

The results revealed a male predominance, a majority of unemployed and single patients, and an average age of symptom onset of 25 years. Clinically, a high proportion of patients reported toxic habits, family history of psychiatric disorders, and repeated hospitalizations.

The comparative analysis between consanguineous and non-consanguineous patients revealed several trends suggesting increased clinical severity in patients from consanguineous backgrounds, including earlier disease onset, a higher rate of repeated hospitalizations, and a greater frequency of psychiatric family history.

In conclusion, our findings suggest a possible correlation between consanguinity and the clinical severity of schizophrenia, supporting the hypothesis of a genetic aggravating factor. These results highlight the need for further research in this field, with a larger cohort and the use of optimized molecular tools to better understand the underlying mechanisms of this complex disease.

Keywords: schizophrenia; consanguinity; genetics; risk factors; *ACE* gene; I/D polymorphism.

الملخص

تُعد الفصام اضطرابًا نفسيًا متعدد العوامل، ينشأ نتيجة تفاعل معقد بين العوامل البيئية والاستعدادات الوراثية. وفي هذا السياق، ركزت دراستنا على عاملين وراثيين محتملين: القرابة الدموية وتعدد أشكال الجين *ACE (I/D)*، المعروف بدوره في تنظيم وظائف دماغية مرتبطة بالفيزيولوجيا الخاصة بالفصام.

أجرينا دراسة وبائية وصفية ومقارنة شملت 233 مريضًا مصابًا بالفصام، تم استقبالهم في المركز الاستشفائي المتخصص بجبل الوحش – قسنطينة. تم تقسيم العينة إلى مجموعتين حسب ما إذا كان المرضى من زواج قرابة أو لا. تم جمع البيانات السوسيوديموغرافية والسرييرية من الملفات الطبية. كما تضمن العمل جانبًا جزيئيًا تمثل في إنشاء بنك ADN مكون من 33 عينة، بهدف دراسة تعدد الأشكال *rs4646994 (I/D)* الخاص بجين *ACE*.

أظهرت النتائج وجود غلبة للذكور، وارتفاع نسبة البطالة والعزوبة، مع متوسط عمر ظهور الأعراض يقارب 25 سنة. من الناحية السرييرية، سُجّلت نسب مرتفعة من السلوكيات السامة، والتاريخ العائلي للأمراض النفسية، وتكرار الاستشفاء.

أما المقارنة بين المرضى من زواج قرابة وغيرهم فقد كشفت عن اتجاهات تشير إلى شدة سرييرية أكبر لدى المرضى ذوي الأصل القرابي، مثل بداية مبكرة للمرض، وارتفاع معدل الاستشفاء المتكرر، وزيادة تواتر التاريخ العائلي للأمراض النفسية.

ختامًا، تُشير نتائجنا إلى إمكانية وجود علاقة بين القرابة الدموية وشدة الفصام السرييرية، مما يدعم فرضية دور وراثي مثل في هذه الحالات. وتؤكد هذه النتائج ضرورة مواصلة البحث في هذا المجال ضمن عينة أوسع، مع استخدام أدوات جزيئية محسّنة لفهم أفضل للآليات المسؤولة عن هذا الاضطراب المعقد.

الكلمات المفتاحية: الفصام، القرابة الدموية، الوراثة، عوامل الخطر، جين *ACE*، تعدد الأشكال الجيني *I/D*.

INTRODUCTION

La schizophrénie est une affection psychiatrique chronique et complexe qui touche environ 0,5 à 1 % de la population mondiale[1-2]. Elle se manifeste par des anomalies de la perception et des épisodes psychotiques, tels que les hallucinations et les idées délirantes, survenant généralement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Elle s'accompagne également de symptômes dits négatifs, comme l'émoussement affectif, ainsi que d'une désorganisation de la pensée et de troubles cognitifs[3-4].

De nombreuses études d'agrégation familiale, ainsi que celles menées sur les jumeaux et les enfants adoptés, soulignent l'existence d'une forte composante génétique dans le développement de ce trouble [5]. Bien que son étio-pathologie ne soit pas encore entièrement comprise, ce trouble est considéré comme une maladie polygénique et multifactorielle. En effet, il résulte d'une interaction complexe entre les facteurs génétiques, épigénétique et environnementaux[6-7].

La schizophrénie découlerait ainsi de la combinaison des effets de nombreux gènes, mutés et/ou polymorphes, chacun ayant un effet modeste, mais susceptible d'influencer la vulnérabilité à la maladie lorsqu'il interagissant avec d'autres facteurs de risques, à la fois environnementaux et neurobiologiques[7-8].

Dans ce contexte, l'hypothèse neurobiologique joue un rôle important dans la compréhension de la physiopathologie du trouble. Plusieurs systèmes de neurotransmission sont impliqués, notamment les voies dopaminergiques, sérotoninergiques, glutamatergiques et GABAergiques[9-10]. Du fait de leurs rôles centraux dans la régulation de nombreuses fonctions cérébrales, toutes altérations des protéines fonctionnelles qui leur sont associés - résultant de mutations ou de polymorphismes- peuvent ainsi contribuer à accroître le risque de développer la schizophrénie[9-10].

Parmi les polymorphismes les plus significatifs impliqués dans la susceptibilité à ce trouble, celui du gène codant pour l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine *ACE*[8-11-12]. Le gène *ACE* est un élément central du système Rénine-Angiotensine (SRA), considéré comme un régulateur clé de la pression artérielle[8]. Cette enzyme catalyse la transformation de l'Angiotensine I en Angiotensine II, ce dernier joue un rôle important dans le système nerveux central[11-13].

Des études menées chez l'animal ont démontré que cet enzyme (ACE) participe à la modulation du renouvellement de la dopamine cérébrale, ainsi qu'à l'hydrolyse de la substance P, dont la diminution a été associée à la pathogenèse de la schizophrénie[14]. Le polymorphisme I/D (insertion /délétion) du gène *ACE* semblent avoir un impact significatif sur l'évolution de la maladie[15]. Ce polymorphisme a été mis en évidence pour la première fois par Rigat et ses collaborateurs en 1990, à travers une analyse du Polymorphisme de Longueur des Fragments de Restriction (RFLP) [16].

Il concerne un fragment intronique de 287 pb, riche en séquence Alu situé dans l'intron 16. Selon la présence ou l'absence de ce fragment, deux allèles sont distingués : l'allèle I (490pb) correspondant à l'insertion, et l'allèle D (190pb) à la délétion[17]. Cette variation affecterait les niveaux d'activité enzymatique de l'*ACE* dans le plasma [12]. En effet, le génotype D/D est associé à des concentrations d'enzyme d'environ deux fois plus élevées que celles observées chez les individus porteurs du génotype I/I [18].

Dans le but de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la schizophrénie, notamment l'influence des facteurs génétiques, nous avons mené un travail structuré en deux volets complémentaires :

- Volet épidémiologique : il s'agit d'une étude descriptive visant à caractériser le profil sociodémographique et clinique des patients atteints de schizophrénie, hospitalisés à l'EHS psychiatrique Mahmoud Belamri de Constantine. Ce volet inclut également une analyse comparative entre les patients issus de mariages consanguins et ceux issus de mariages non consanguins, dans le but d'évaluer l'impact potentiel de la consanguinité sur l'expression clinique de la maladie, sa sévérité, et la réponse au traitement.
- Volet moléculaire : ce second volet vise à constituer une banque d'ADN à partir d'échantillons de patients schizophrènes, et à réaliser une étude cas-témoins incluant des patients atteints et des individus témoins indemnes de tout trouble psychiatrique. L'objectif principal est d'examiner l'éventuelle association entre le polymorphisme I/D du gène *ACE* (polymorphisme rs4646994) et la susceptibilité génétique à la schizophrénie.

GÉNÉRALITÉS SUR LA SCHIZOPHRÉNIE

1. Définition :

Le terme schizophrénie a été proposé pour la première fois par le psychiatre suisse Eugen Bleuler en 1908 lors d'une conférence de psychiatres en Allemagne. Le terme fût ensuite officiellement publié dans son livre en 1911. Bleuler a choisi le terme schizophrénie à partir de deux mots grecs :

« Schizo » : signifiant division ou séparation.

« Phren » : signifiant esprit ou mental [19].

La schizophrénie (SCZ) fait partie des psychoses. Il s'agit d'un trouble mental sévère chronique caractérisé par une perte de contact avec la réalité [20-21]. Cette maladie provoque la désorganisation psychologique pouvant conduire à des hallucinations, des idées délirantes, des troubles cognitifs (discours désorganisé) et comportementales [21].

La cause principale de la SCZ reste largement méconnue, mais des données épidémiologiques suggèrent l'existence d'une contribution des facteurs génétiques, qui ne correspond pas au modèle mendélien classique, ce que renforce l'hypothèse du modèle polygénique multifactoriel à effet de Seuil [22], impliquant l'interaction de plusieurs gènes chacun ayant un faible effet modéré avec des facteurs environnementaux. Ces derniers peuvent doubler le risque de développer la schizophrénie chez les sujets vulnérables [23-24].

2. Historique :

À la fin du XIX^e siècle et au début du XX^e siècle (1899, 1919), la SCZ a été définie comme une démence précoce (dementiapræcox) par le psychiatre allemand Emil Kraepelin, qui l'a caractérisée par une tendance à la détérioration et un émoussement mental irréversible apparaissant au début de l'âge adulte. Kraepelin a observé une similitude des symptômes chez des patients atteints d'hébéphrénie, de catatonie et de démence paranoïde. Il a donc considéré la SCZ comme une maladie distincte avec une étiopathologie déterminée. Il l'a différenciée de la folie maniaco-dépressive (aujourd'hui connue sous le nom de trouble bipolaire[25]).

En 1911, le terme « schizophrénie » a été introduit par Eugen Bleuler pour affirmer que la caractéristique fondamentale de la schizophrénie repose sur la désintégration des fonctions mentales, ce qui a conduit à l'identification d'un ensemble de symptômes actuellement qualifiés de symptômes négatifs. En 1939, Kurt Schneider a classé 11 symptômes de premier rang (les symptômes positifs) [25].

3. Épidémiologie :

3.1 Prévalence et incidence :

D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la prévalence de la schizophrénie est estimée entre 0,5 % et 1 % de la population mondiale, et de 1% pour la population Algérienne. En 2022, l'OMS rapporte qu'environ 24 millions de personnes dans le monde sont souffrant de schizophrénie. Son incidence est estimée à environ 15,2 cas pour 100 000 personnes, bien que ce chiffre puisse varier en fonction des régions et des études menées [25-26-125].

3.2 Sexe et âge de début :

La SCZ touche davantage les hommes que les femmes, avec une sex-ratio estimée à 1,40 [27]. On observe un pic d'incidence chez les hommes entre 15 et 26 ans, tandis que chez les femmes, il se situe entre 24 et 32 ans. De plus, un second pic est constaté chez les femmes entre 55 et 64 ans, probablement en lien avec la diminution des niveaux d'œstrogènes, dont l'effet protecteur anti-dopaminergique persiste jusqu'à la ménopause [28].

3.3 Saison de naissance :

Des études ont révélé qu'environ 10 % des personnes atteintes de schizophrénie sont nées durant la saison automnohivernale [28].

4. Clinique de la schizophrénie :

4.1 Diagnostic :

Le diagnostic de la SCZ repose sur l'ensemble des symptômes présentés par le patient, notamment les symptômes positifs (tels que les hallucinations et les délires), les symptômes négatifs (tels que l'abolition et l'isolement social) et les symptômes cognitifs (tels que les troubles de la pensée et de l'attention). Il n'existe pas de test spécifique pour diagnostiquer la SCZ ; les médecins s'appuient sur une évaluation clinique, tout en réalisant des examens para cliniques spécifiques afin d'exclure toute cause organique ou psychologique pouvant entraîner des symptômes similaires, telles que des maladies de système, des maladies métaboliques, des

maladies endocriniennes, des maladies neurodégénératives et des anomalies microdélétionnelles [22-29].

4.2 Symptomatologie :

La SCZ est une affection complexe se manifeste cliniquement par des épisodes aigus qui comprend diverses symptômes positifs, négatifs, cognitifs et affectifs, dont l'intensité peut varier d'une personne à l'autre et au cours de l'évolution de la maladie. Les symptômes positifs se manifestent souvent durant l'adolescence ou le début de l'âge adulte, cependant ils peuvent être précédés par des symptômes négatifs et cognitifs. La SCZ est une affection chronique et récurrente, marquée par des phases de rémission habituellement partielles, des degrés variables de déficience fonctionnelle et d'incapacité sociale [25-30].

Les symptômes sont classés en trois grandes catégories :

4.2.1. Symptômes positifs :

Ce sont les Symptômes de Premier Rang (les SPR) décrits par Kurt Schneider. Ces manifestations sont toutes définies par une altération de la limite entre le sujet et l'autrui, causant un trouble de l'esprit, comprenant les hallucinations et les idées délirantes où les épisodes d'excitation maniaque ou les épisodes hallucinatoires sont plus fréquents au début de la maladie [29-31].

Il est inclus dans cette catégorie :

- **Hallucinations :**

Il s'agit de perceptions sensorielles survenant dans un état de conscience clair, sans l'intervention de stimuli externes, et indépendamment de la volonté propre du patient. Les plus courantes dans la SCZ sont les hallucinations auditives, perçues comme des voix distinctes des pensées de la personne [32].

Le tableau ci-dessous (tableau1) représente les différents types d'hallucinations du plus fréquent au plus rare [33-34].

Tableau 1 : les différents types d'hallucinations.

Type	Description
Hallucinations auditives	Le patient entend des voix inexistantes dans la réalité, de caractère hostile, l'accusant, lui donnant des ordres ou le critiquant.
Hallucinations visuelles	Le patient voit des personnes, des visages, des animaux, des objets ou des événements.
Hallucinations olfactives et gustatives	Le patient sent des odeurs et goûte des saveurs étranges.
Hallucinations tactiles	Manifestent par des sensations de toucher.

- **Les délires :**

Les délires sont définis comme variété de croyances erronées inhabituelles, fixes et inébranlables chez le patient, malgré la présence de preuves contraires. Les délires peuvent prendre diverses formes, notamment des idées délirantes à thème somatiques et persécutifs qui sont les plus fréquentes, délires de référence, mégalomaniaques, érotomaniaques, nihilistes et à thème mystiques ou de contrôle de la pensée les plus rares. Les principaux types de délires associés à la SCZ sont mentionnés dans le tableau 2 [32-35-36] :

Tableau 2 : principaux types de délires.

Type	Description
Délires à thème somatique	Portent principalement sur des inquiétudes liées à la santé ou au fonctionnement des organes.
Délires de persécution	La conviction du patient d'être persécuté et espionné par des individus ou des institutions.
Délires de référence	La croyance que les événements, les gestes ou les comportements d'autrui sont personnellement adressés ou liés au patient.
Délires mégalomaniques	Le patient croit qu'il possède une grande importance, un statut élevé ou des capacités exceptionnelles.
Délires érotomaniques	La croyance qu'une autre personne, souvent de statut social élevé, serait amoureuse du patient.
Délires nihilistes	La croyance du patient qu'une catastrophe va survenir.
Délires de contrôle	La croyance que ses pensées ou actions sont contrôlées par une force extérieure.

4.2.2. Symptômes négatifs :

Ce sont les symptômes décrits par Eugen Bleuler. Ces symptômes se manifestent par un émoussement affectif et une pauvreté du langage, et ils sont relativement persistants par

GÉNÉRALITÉS SUR LA SCHIZOPHRÉNIE

rapportaux symptômes positifs, en plus d'être plus résistants aux traitements antipsychotiques [25-37].

Ces symptômes sont présentés dans le tableau suivant [38] :

Tableau 3 : symptômes négatifs de la schizophrénie.

Symptômes négatifs	Description
Alogie	Lenteur des réponses, pauvreté du discours et du contenu idéique, ainsi qu'une faiblesse dans la pensée et l'expression verbale. Une verbosité peut parfois être présente, mais elle est souvent dépourvue de sens et de cohérence.
Avolition	Manque de motivation et d'intention de s'engager dans des activités sociales ou quotidiennes, qui se manifeste par une apathie envers les relations et les activités, l'isolement et la perte d'ambitions et d'intérêts.
Émoussement affectif	Faiblesse dans l'expression et la réaction émotionnelle, qui se manifeste par une rigidité faciale, une monotonie de la voix et un manque de gestes, avec un manque de sentiments et une absence d'interaction émotionnelle normale.
Retrait social	Manque d'interaction sociale et d'initiative, qui se manifeste par l'isolement, de mauvaises relations, l'évitement de la communication avec les autres et l'indifférence envers ceux qui les entourent.
Anhédonie	Perte ou diminution de la capacité à ressentir du plaisir, qui se manifeste par une diminution de l'intérêt pour les activités sociales, récréatives ou sexuelles, avec une absence d'interaction positive avec les plaisirs antérieurs ou anticipés.

4.2.3. La désorganisation :

La désorganisation est un symptôme caractéristique de la SCZ, distinct des symptômes positifs et négatifs. Elle se manifeste par un discours incohérent, une pensée désordonnée, des comportements inappropriés ou bizarres, et une difficulté à maintenir une logique ou une organisation dans les actions et les idées. Elle affecte la communication, la planification, et les interactions sociales du patient [32-39-40].

4.2.4. Troubles cognitifs :

Les troubles cognitifs dans la SCZ sont des difficultés d'attention, de mémoire et de fonctions exécutives qui affectent la pensée, la planification et l'apprentissage. Il s'agit d'une partie essentielle de la maladie et elle affecte le fonctionnement quotidien et les relations sociales [32-39-40].

4.3 Types cliniques de la schizophrénie :

4.3.1. Schizophrénie paranoïde :

Elle a été décrite comme paranoïaque lorsqu'elle présentait des symptômes positifs. C'est le plus courant. Ces patients se caractérisent notamment par leurs idées délirantes, hallucinations auditives. Ils sont souvent querelleurs, combatifs, voire violents, car ils se sentent menacés et attaqués par les diverses paroles ou actions de leur entourage [28-41].

4.3.2. Schizophrénie désorganisée :

Se caractérise par une désorganisation marquée au premier plan. Le comportement est imprévisible, sans but ni émotion, ce qui montre que le patient est très déconnecté de la société. On retrouve souvent ce type chez les sans-abris [28-41].

4.3.3. Schizophrénie catatonique :

C'est une forme rare caractérisée par des troubles moteurs spécifiques. Elle se manifeste par une catalepsie (suspension complète de l'activité motrice volontaire) ou une stupeur. On observe aussi une flexibilité cireuse, un négativisme extrême, ainsi que des postures et mouvements bizarres ou stéréotypés. D'autres manifestations incluent l'écholalie et l'échopraxie, où le patient répète involontairement les paroles ou gestes d'autrui [28-41].

4.3.4. Schizophrénie indifférenciée :

Cette forme est utilisée lorsque les symptômes qui présentent le patient ne correspondent pas à une prédominance des symptômes positifs, catatoniques ou désorganisés. Lorsqu'ils sont présents, leur intensité reste modérée. Ils sont généralement associés à des symptômes négatifs [41].

4.3.5. Schizophrénie résiduelle :

Elle se manifeste comme une forme avancée de la maladie qui se développe après une phase paranoïde, catatonique ou indifférenciée. Elle se distingue par la présence de symptômes de faible intensité [41].

4.4 Traitement :

Le traitement de la SCZ repose essentiellement sur l'administration de médicaments antipsychotiques. Parmi les principales classes pharmacologiques actuellement utilisées figurent les neuroleptiques. Ces derniers exercent des effets sédatifs et anti-délirants, et se répartissent en trois grandes catégories [42-43] :

4.4.1. Neuroleptiques classiques, ou de première génération (par exemple : le propéridol, l'halopéridol), exercent leur action principalement sur les récepteurs dopaminergiques D2 afin de diminuer les symptômes positifs tels que les hallucinations et les délires. Toutefois, leur utilisation est fréquemment associée à l'apparition d'effets indésirables extrapyramidaux, notamment le parkinsonisme et la dyskinésie tardive [42-43].

4.4.2. Neuroleptiques atypiques, ou de deuxième génération, exercent une action similaire à celle des neuroleptiques classiques sur les récepteurs dopaminergiques D2, tout en induisant moins d'effets secondaires extrapyramidaux. Leur mécanisme d'action implique également une modulation des récepteurs sérotoninergiques. À titre d'exemple, l'olanzapine présente une efficacité notable sur les symptômes négatifs de la schizophrénie, tandis que la rispéridone est couramment utilisée dans le traitement des épisodes maniaques [42-43].

4.4.3. Neuroleptiques de troisième génération : présentant un effet agoniste partiel sur les récepteurs dopaminergiques (et sérotoninergiques), tels que l'aripiprazole (commercialisé sous le nom d'Abilify), jouent un rôle de modulation en fonction des besoins neuronaux. Ainsi, ils sont capables de compenser un déficit dopaminergique au niveau du cortex préfrontal, contribuant à l'atténuation des troubles cognitifs associés [42].

Parmi les médicaments utilisés en complément du traitement de la schizophrénie figurent les antidépresseurs. Ceux-ci sont administrés comme thérapie adjuvante aux antipsychotiques, particulièrement dans les formes de schizophrénie où l'élément dépressif est prédominant. Enfin, les médicaments anticholinergiques sont utilisés pour prévenir les effets secondaires extrapyramidaux, notamment le parkinsonisme, qui peuvent apparaître lors de l'utilisation des antipsychotiques. Ces médicaments jouent un rôle crucial dans la gestion des symptômes moteurs indésirables liés au traitement antipsychotique [44].

4.4.4. Thérapies Cognitivo-Comportementales (TCC) : sont des approches psychothérapeutiques qui visent à modifier les pensées et comportements dysfonctionnels chez les patients schizophrènes, afin de réduire la souffrance psychique et à améliorer le fonctionnement adaptatif [45].

5. Etiopathologie de la schizophrénie :

La SCZ est une pathologie polygénique plurifactorielle [46]. Les principaux facteurs de risques associés sont détaillés dans l'analyse ci-dessus :

5.1 Facteurs génétiques :

La SCZ suit un modèle polygénique et multifactoriel, où plusieurs gènes interagissent avec l'environnement pour influencer le risque de la maladie. Les études sur les jumeaux et d'adoption confirment un rôle génétique important : le taux de concordance atteint 41% à 64% chez les monozygotes et 0% à 28% chez les dizygotes. De plus, les enfants adoptés de parents schizophrènes présentent un risque dix fois plus élevé de développer la maladie, soulignant l'influence des facteurs héréditaires [23].

5.2 Facteurs neurobiologiques :

L'implication de ces facteurs dans la SCZ est bien établie, bien que leur origine exacte demeure incertaine. L'hypothèse dopaminergique reste la plus solide. Cependant, d'autres systèmes, tels que les systèmes sérotoninergique, glutamatergique et GABAergique, jouent également un rôle clé dans la physiopathologie de la maladie [47].

Parmi les hypothèses les plus étudiées :

5.2.1. L'hypothèse dopaminergique :

Cette hypothèse propose que la SCZ soit causée par un déséquilibre dans la régulation de la dopamine au niveau cérébral. Plus précisément, une hyperactivité dopaminergique dans la voie mésolimbique est associée aux symptômes positifs, tandis qu'un déficit dopaminergique dans la voie mésocorticale est lié aux symptômes négatifs et cognitifs. L'appui à cette hypothèse a été renforcé par plusieurs découvertes clés. Tous d'abord, la découverte de l'effet antipsychotique de la chlorpromazine dans les années 1950 a marqué un point de départ important. Ensuite, les recherches menées par Carlsson et Lindqvist en 1963 ont éclairé l'influence des antipsychotiques sur le métabolisme de la dopamine. Enfin, en 1987, Weinberg a consolidé cette théorie en introduisant le concept de dysrégulation dopaminergique dans la SCZ, qui est aujourd'hui largement accepté par la communauté scientifique [48].

5.2.2. L'hypothèse sérotoninergique :

L'hypothèse sérotoninergique suggère que la sérotonine est produite par hydroxylation du tryptophane en 5-HTP, suivie d'une décarboxylation. Elle est synthétisée dans le tronc cérébral et la muqueuse gastro-intestinale, puis libérée dans la fente synaptique où elle exerce une influence sur diverses fonctions, notamment l'humeur, l'impulsivité, le sommeil et la prise alimentaire. En outre, les antipsychotiques de deuxième génération (AP2), qui agissent comme antagonistes des récepteurs 5-HT₂ et 5-HT_{2C}, sont associés à une prise de poids, ce qui implique leur rôle dans la régulation métabolique [48].

5.2.3. L'hypothèse glutamatergique :

Des anomalies dans le système glutamatergique, notamment en ce qui concerne le métabolisme du glutamate, ont également été identifiées. Ce neurotransmetteur, dérivé du glutamate et précurseur du GABA, est essentiel pour la neurotransmission excitatrice dans le système

nerveux central. Son rôle est crucial dans diverses voies sensori-motrices, cognitives et autonomes. Une expression anormale des protéines, intracellulaires associées aux récepteurs NMDA (R-GLU) a été détectée dans le cerveau des patients schizophrènes, ce qui suggère un lien potentiel avec les dysfonctionnements cognitifs et moteurs observés dans cette maladie [48]

5.3 Facteurs environnementaux :

Les études montrent que certains facteurs environnementaux, tels que les complications obstétricales, les infections, la saison de naissance et l'urbanisation, influencent le risque de SCZ dès les premiers stades du développement, tandis que les traumatismes psychologiques et la migration interviennent plus tard, durant l'enfance ou l'adolescence [49].

5.3.1. Pré et périnataux :

- **Complications obstétriques :**

Les complications obstétricales ont été associées à un risque accru de SCZ. Les études ont montré que certaines de ces complications augmentent le risque de développer cette pathologie, avec OR variant entre 1.67 et 3.24 [50].

- **Infections prénatales :**

Les infections, telles que la grippe, la rubéole, la toxoplasmose et l'herpès, ont été associées à un risque accru de SCZ chez les enfants exposés in utero, indiquant une interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux [51-52-53].

- **Stress :**

Le stress maternel pendant la grossesse, notamment l'exposition à une guerre, un deuil ou une famine, est un facteur de risque de Schizophrénie en raison de son impact sur le développement neurologique du fœtus [54-55-56-57]

5.3.2. Traumatisme :

L'exposition aux traumatismes infantiles, tels que la négligence ou la maltraitance, a été associée à un risque accru de développer des troubles psychotiques à l'âge adulte, en particulier chez les patients souffrant de psychose [58].

5.3.3. Urbanité ou vivre en milieu urbain :

Les études épidémiologiques ont montré des taux plus élevés de SCZ dans les zones urbaines, où l'incidence est environ deux fois supérieure à celle des zones rurales [59-60].

5.3.4. Âge du père :

Récemment, on s'intéresse de plus en plus à la relation entre l'âge du père au moment de la conception et le développement de divers troubles, notamment la SCZ [61].

5.3.5. Cannabis :

La consommation de cannabis est fortement associée à un risque accru de développement de la SCZ. Les études ont montré que les consommateurs réguliers de cannabis, notamment durant l'adolescence, présentent un risque plus élevé de développer des symptômes similaires à ceux de la SCZ [62-63].

5.4. Facteurs épigénétiques :

On peut mentionner que l'épigénétique joue un rôle crucial dans le développement de la SCZ. Les modifications épigénétiques, telles que les méthylations de l'ADN et les modifications des histones, peuvent être influencées par des facteurs environnementaux comme le stress prénatal, l'exposition à des infections ou à des toxines. Ces changements modifient l'expression des gènes liés au système nerveux, contribuant ainsi à la susceptibilité à la SCZ [64].

GÉNÉTIQUE DE
LA
SCHIZOPHRÉNIE

1. Épidémiologie génétique de la schizophrénie :

1.1 Études d'agrégation familiale :

L'observation d'une agrégation familiale de la SCZ constitue un critère fondamental en faveur d'une origine génétique de ce trouble. Les études menées sur les familles montrent que si des facteurs héréditaires jouent un rôle dans l'apparition de la SCZ, alors cette maladie devrait se manifester plus fréquemment au sein des familles ayant déjà des membres atteints, avec un risque supérieur à celui observé dans la population générale, estimé à environ 1 % [65-66].

1.2 Études des jumeaux :

Les études fondées sur la comparaison des taux de concordance de la SCZ entre les paires de jumeaux monozygotes et dizygotes ont mis en évidence une forte composante héréditaire de la maladie. En effet, le taux de concordance observé chez les jumeaux monozygotes se situe entre 41 % et 65 %, ce qui est nettement supérieur à celui observé chez les jumeaux dizygotes, estimé entre 0 % et 28 %. Ces résultats suggèrent une implication génétique significative dans l'étiologie de la schizophrénie [23].

1.3 Études d'adoption :

Les études d'adoption constituent une méthode précieuse pour dissocier les influences génétiques des effets environnementaux. En comparant les taux de pathologie chez des enfants adoptés issus de parents biologiques atteints ou sains, et inversement, ces recherches permettent d'évaluer l'héritabilité des troubles psychiatriques. Bien qu'exigeantes sur le plan méthodologique et nécessitant des conditions strictes (adoption précoce, aléatoire, etc.), elles ont fourni des résultats solides. Elles ont joué un rôle déterminant dans la démonstration de l'implication génétique dans plusieurs troubles mentaux [67].

La mise en évidence d'une prédisposition génétique à la SCZ n'exclut en rien le rôle crucial de l'environnement dans le déclenchement, l'évolution et l'issue de la maladie, ni l'influence de facteurs externes tels que les agents physiques, chimiques, viraux, auto-immuns ou développementaux[68-69].

2. Aspect génétique de la schizophrénie :

2.1 Mode de transmission :

Bien que la SCZ ne suive pas un mode de transmission mendélien simple, les études familiales et sur les jumeaux indiquent une forte composante génétique. La SCZ est considérée comme une maladie multifactorielle, dans laquelle l'interaction de nombreux gènes à effets faibles avec des facteurs environnementaux détermine le risque de développer le trouble [70].

Le modèle polygénique suggère que la susceptibilité à la SCZ résulte de l'accumulation d'un grand nombre de variations génétiques communes, chacune ayant un effet individuel minime, mais dont la combinaison contribue de manière significative au risque global de la maladie. Les études de génétique à grande échelle indiquent que ces variations sont réparties sur des centaines de loci dans le génome et forment un schéma complexe d'interactions génétiques influençant la vulnérabilité. Certaines de ces variations sont également partagées avec d'autres troubles psychiatriques, soulignant ainsi la nature multifactorielle et interconnectée des pathologies mentales [71].

2.2 Études de liaison :

Les études de liaison constituent une approche classique en génétique visant à localiser les gènes associés aux maladies, en analysant la transmission des marqueurs génétiques au sein des familles atteintes. Cette méthode a permis d'identifier des facteurs génétiques dans certaines maladies complexes comme la SCZ et le trouble bipolaire [72].

Plusieurs études génétiques basées sur l'analyse de liaison ont été menées au sein de familles atteintes de SCZ, avec plus de vingt criblages du génome réalisés. Bien qu'aucun gène majeur n'ait été identifié. L'ensemble des résultats suggère l'existence de plusieurs régions chromosomiques susceptibles d'abriter des loci de susceptibilité. En se référant aux seuils de signification et de suggestion proposés par Lander et Kruglyak pour les maladies à hérédité complexe, des régions d'intérêt ont été mises en évidence sur les chromosomes 1q, 6p, 6q, 8p, 10p, 13q et 22q, ainsi que, dans une moindre mesure, sur les chromosomes 2q et 18p. Il est également notable que certaines de ces régions sont partagées avec celles associées aux troubles bipolaires, notamment sur les chromosomes 1q, 18p et 22q [73].

- **Chromosome 6p :**

Plusieurs études ont mis en évidence une association entre cette région et une augmentation du risque de développer la SCZ. Le gène *SCA1* (Spinocerebellarataxia type 1) est considéré comme un candidat pertinent dans ce contexte [74-75].

- **Chromosome 13q14-q21 :**

Le polymorphisme du gène du récepteur de la sérotonine 5HT2a est parmi les variants les plus fortement associés à la SCZ [76].

2.3 Études d'association :

Les premières études basées sur des gènes candidats ont échoué à produire des résultats reproductibles. En revanche, les études d'association à l'échelle du génome (Genome-Wide Association Study, GWAS), menées sur de larges cohortes par le PsychiatricGenomics Consortium (PGC), ont permis d'identifier 108 loci associés à la SCZ, dont 83 n'avaient jamais été rapportés auparavant. Cette étude, basée sur près de 150 000 individus, a mis en lumière des gènes impliqués dans la neurotransmission dopaminergique (notamment *DRD2*) et glutamatergique, ainsi que des régions liées à l'immunité, suggérant une implication multifactorielle dans la physiopathologie de la SCZ [77-78].

La majorité de variantes identifiées se trouvent en dehors des régions codantes, ce qui souligne l'importance des mécanismes régulateurs de l'expression génique dans la physiopathologie de la maladie [77-78].

Le signal d'association le plus significatif a été localisé dans la région du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) sur le chromosome 6, qui contient les gènes *HLA*, réputés pour leur grande variabilité. Les analyses ont montré que ce signal se concentrait principalement autour des gènes *C4A* et *C4B*, codant pour la protéine du complément C4. Ces gènes présentent des variations structurelles liées à la présence d'Insertions Rétrovirales Endogènes Humaines (HERV) dans leurs régions non codantes, influençant leur niveau d'expression. Il a été démontré qu'une expression élevée prédite de *C4A* est corrélée à un risque accru de SCZ [77-78].

2.4 Épigénétique :

Les explications génétiques de la SCZ ne suffisent pas, à elles seules, à rendre compte de l'apparition de la maladie, comme le suggèrent les études menées sur des jumeaux

monozygotes, qui révèlent un taux de concordance avoisinant les 50 %, bien inférieur au taux attendu de 100 % pour une maladie mendélienne [79].

L'épigénétique désigne un ensemble de modifications réversibles et transmissibles qui modulent l'expression des gènes sans altérer la séquence de l'ADN. Parmi ces modifications, on retrouve la méthylation de l'ADN, les modifications des histones ainsi que la régulation de l'expression génique par des ARN non codants [80-81].

Ces modifications peuvent être influencées par des facteurs environnementaux tels que la nutrition, le stress et l'exposition à des substances chimiques lors de phases critiques du développement, en particulier pendant la grossesse et l'adolescence [82-83-84].

Des modifications épigénétiques, notamment la méthylation de l'ADN, jouent un rôle clé dans la physiopathologie des troubles psychotiques comme la SCZ. Des anomalies de méthylation ont été identifiées dans des gènes liés à la neurotransmission dopaminergique (*COMT*, *DRD2*), glutamatergique et GABAergique (*GAD67*, *RELN*), ainsi que dans des voies de neurodéveloppement (*BDNF*, *ST6GALNAC1*). Ces altérations contribuent à la dérégulation de l'expression génétique observée chez les patients. Les études menées sur des modèles animaux ont permis de soutenir l'hypothèse d'un lien entre la vulnérabilité génétique et les facteurs environnementaux dans le développement de la maladie. L'exposition à un stress, avant la naissance ou pendant l'adolescence, peut provoquer chez la souris des modifications épigénétiques similaires à celles observées chez les patients, accompagnées de comportements proches des symptômes de la maladie. Ces effets n'apparaissent cependant que si l'animal présente une prédisposition génétique, ce qui renforce le modèle de l'interaction « gènes × environnement » [70].

3. Gènes et polymorphismes impliqués dans la schizophrénie :

3.1 Gène *DISC1* :

Il code une protéine centrale impliquée dans plusieurs fonctions essentielles durant le développement neuro-embryonnaire jusqu'à l'âge adulte. Parmi ses fonctions majeures figurent la prolifération des cellules progénitrices neurales, la migration neuronale, l'élongation axonale ainsi que la régulation des synapses [85-86].

Il est considéré comme l'un des gènes les plus étroitement liés à la susceptibilité à la SCZ. Les mutations les plus importantes du gène *DISC1* associées à la SCZ dans différentes populations ethniques ont été identifiées au sein d'une famille écossaise, où une interruption du gène a été

observée en raison d'une translocation chromosomique équilibrée impliquant le bras long du chromosome 1 et le bras court du chromosome 11, notée t (1 ; 11) (q42.1 ; q14.3) [85-87].

Certaines études menées chez la souris ont montré que les mutations de ce gène entraînent des anomalies neuroanatomiques ainsi que des troubles comportementaux similaires à ceux observés dans la schizophrénie [86].

3.2 Gène *COMT* :

Le gène *COMT* (Catéchol-O-méthyltransférase), impliqué dans le catabolisme des catécholamines telles que la dopamine, joue un rôle essentiel dans le cortex préfrontal, une région cérébrale cruciale pour la régulation des fonctions cognitives supérieures et de la mémoire de travail. Ce cortex, caractérisé par une faible densité de transporteurs de la dopamine, dépend fortement de l'activité enzymatique de la *COMT* pour maintenir un équilibre dopaminergique optimal [88-89]. Il existe un polymorphisme fonctionnel au niveau du gène *COMT*, correspondant à une mutation faux-sens co-dominante, où la guanine (G) est remplacée par l'adénine (A) au niveau du codon 158 de la forme membranaire de l'enzyme (codon 472 de l'exon 4). Cette substitution entraîne un changement d'acide aminé, de la valine (Val) à la méthionine (Met), réduisant la stabilité thermique de l'enzyme et diminuant son activité enzymatique d'environ quatre fois. L'allèle Met est associé à une meilleure performance dans certaines fonctions exécutives, notamment chez les individus homozygotes [90-91-92].

L'importance de *COMT* dans la physiopathologie de la SCZ est renforcée par son implication dans le syndrome de DiGeorge, ou délétion 22q11.2, une anomalie génétique caractérisée par la perte d'une région du chromosome 22 contenant notamment le gène *COMT*. La perte d'une copie fonctionnelle de ce gène perturbe le métabolisme de la dopamine dans le cortex préfrontal, augmentant ainsi la vulnérabilité aux troubles psychiatriques. Environ 25 à 30 % des personnes atteintes du syndrome de DiGeorge développent des symptômes psychotiques, soulignant le rôle central de la région 22q11.2 et du gène *COMT* dans le développement de la schizophrénie [93].

3.3 Gène *NRG1* :

Le gène *NRG1*, localisé sur le bras court du chromosome 8 (8p12-p21)[94-95-96], est considéré comme l'un des principaux gènes candidats impliqués dans la susceptibilité à la SCZ, en raison de son rôle central dans le développement du système nerveux central. Il intervient dans plusieurs processus biologiques essentiels tels que la régulation de l'expression des récepteurs

des neurotransmetteurs (notamment du glutamate), la formation des synapses, la migration neuronale et la myélinisation [95]. Ces fonctions font de *NRG1* un élément clé dans l'établissement de la structure et du fonctionnement normal du cerveau. Dans une étude pionnière menée en Islande par Stefansson et al. (2002), une analyse de liaison familiale sur 33 familles comportant 110 individus atteints a permis d'identifier un haplotype central de risque dans la région 5' du gène, composé de cinq polymorphismes mononucléotidiques (Single Nucleotide Polymorphisms SNPs) et de deux loci microsatellites. Quatre de ces SNPs sont situés dans la région promotrice, tandis que le cinquième (SNP8NRG433E1006) entraîne un changement d'acide aminé (arginine en glycine) dans une isoforme issue d'un épissage alternatif. L'haplotype complet a été retrouvé chez 14,4 % des patients contre 7,5 % des témoins ($RR = 2,1$; $p < 0,001$), soutenant l'hypothèse d'un effet pathogène de ces variations sur l'expression ou la fonction de *NRG1*. Parmi ces variantes, le SNP8NRG221533 s'est distingué par une association indépendante significative avec la SCZ ($RR = 1,4$), suggérant un rôle direct dans la vulnérabilité au trouble [97-98].

L'une des voies physiopathologiques par lesquelles ces altérations pourraient exercer leur effet est celle de la transmission glutamatergique. Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du cerveau, agissant via plusieurs types de récepteurs, parmi lesquels les récepteurs NMDA, essentiels aux processus d'apprentissage et de mémoire. L'hypothèse glutamatergique de la SCZ postule qu'un dysfonctionnement des récepteurs NMDA pourrait contribuer à l'émergence des symptômes positifs, négatifs et cognitifs de la maladie. Cette hypothèse est soutenue par des observations pharmacologiques: l'administration d'antagonistes des récepteurs NMDA tels que la kétamine ou le PCP induit en effet des symptômes psychotiques chez les sujets sains et exacerbe ceux des patients atteints de SCZ. En parallèle, des études de neuroimagerie par Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM) ont mis en évidence des altérations du taux de glutamate dans plusieurs régions cérébrales impliquées dans la SCZ, notamment le cortex préfrontal. L'ensemble de ces données soutient fortement l'idée que des anomalies de la transmission glutamatergique, potentiellement modulées par des variantes du gène *NRG1*, pourraient contribuer à la physiopathologie complexe de la SCZ et représenter une cible thérapeutique prometteuse [99-100-101].

3.4 Gène *DRD2* :

Le dysfonctionnement du système dopaminergique est l'une des hypothèses les plus étudiées pour expliquer la physiopathologie de la SCZ. Ainsi, les gènes impliqués dans les voies

dopaminergiques sont analysés afin de mieux comprendre la prédisposition génétique à ce trouble [102-103-104]. Le gène *DRD2* (*Dopamine Receptor D2*) est l'un des principaux gènes impliqués dans la voie dopaminergique. Ce gène code pour le récepteur dopaminergique de type D2, un récepteur transmembranaire couplé à une protéine G, qui régule la signalisation intracellulaire via l'inhibition de la synthèse de l'AMPc [103-104]. Il est localisé sur le chromosome 11 (11q22–q23) et présente une grande diversité de polymorphismes, dont trois variantes fonctionnelles ont été largement étudiées [103-104] :

- **C957T (rs6277)** : un polymorphisme synonyme situé dans l'exon 7, susceptible d'influencer la disponibilité et l'affinité du récepteur.
- **Taq1A (rs1800497)** : l'allèle A1 est considéré comme un facteur de risque associé à une susceptibilité accrue à la schizophrénie.
- **Ser311Cys (rs1801028)** : entraîne une substitution de la sérine par la cystéine, avec un impact potentiel sur la fonction du récepteur.

Ces altérations génétiques au niveau du gène *DRD2* peuvent influencer la densité, la sensibilité ou la fonctionnalité des récepteurs dopaminergiques D2, contribuant ainsi aux déséquilibres dopaminergiques observés chez les patients atteints de SCZ. Dans ce contexte, le choix du traitement antipsychotique devient crucial. Les antipsychotiques atypiques, en particulier, se distinguent par leur capacité à se lier de manière transitoire aux récepteurs D2, permettant une régulation plus fine de la transmission dopaminergique [105].

On peut affirmer que ces antipsychotiques contribuent au traitement des patients grâce à leur liaison rapide et transitoire aux récepteurs dopaminergiques D2, ce qui permet le maintien d'une neurotransmission dopaminergique normale. Ce mode de liaison réduit les effets indésirables fréquemment associés aux antipsychotiques typiques, tels que l'hyperprolactinémie et les troubles extrapyramidaux (EPS), tout en préservant les fonctions cognitives. La « théorie du détachement rapide des récepteurs D2 » constitue une explication pertinente de cet équilibre entre efficacité thérapeutique et réduction des effets secondaires [105-106-107].

4. Gène et polymorphisme de l'étude :

4.1 Enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) :

- **Définition** : L'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (ECA) est une enzyme centrale du Système Rénine–Angiotensine (SRA), catalysant la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, l'un des principaux effecteurs de ce système [12]. Au-delà de sa fonction cardiovasculaire classique, l'intérêt pour le SRA a été ravivé par la découverte de ses

composants dans divers tissus, notamment au niveau cérébral. Le SRA cérébral intervient dans plusieurs fonctions telles que le stress, la mémoire et la neuroprotection. La présence de l'ECAa été identifiée dans les neurones dopaminergiques des ganglions de la base, ce qui suggère une interaction avec le système dopaminergique. Cette implication fait de l'ECA une cible prometteuse pour l'étude des troubles neuropsychiatriques tels que la SCZ, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson [12-108].

Cette enzyme est largement distribuée dans les tissus de l'organisme et porte plusieurs appellations, telles que la carboxypeptidase à dipeptide, la peptidyl-peptide hydrolase ou encore la kininase II. Elle agit sur une grande variété de substrats, notamment l'ANG I, la bradykinine et l'enképhaline [17].

- **Structure :** L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) présente une structure globale de forme elliptique, caractérisée par un sillon central profond recouvert par un couvercle formé de trois hélices α , au sein duquel se situe le site catalytique [109]. Il s'agit d'une glycoprotéine fortement glycosylée, les résidus glucidiques représentant entre 20 et 30 % de sa masse moléculaire selon les isoformes. L'ECA est synthétisée sous forme de précurseur doté d'un peptide signal, qui est clivé lors de la maturation pour produire la forme fonctionnelle de l'enzyme [17].

L'analyse de la séquence de l'ECA membranaire a révélé une architecture protéique composée de quatre domaines distincts : un court domaine intracellulaire en position carboxy-terminale de 24 acides aminés, un domaine transmembranaire hydrophobe de 20 acides aminés assurant l'ancrage dans la membrane plasmique, ainsi que deux domaines extracellulaires disposés en tandem, présentant une forte homologie (environ 60 %) et contenant chacun un site catalytique capable de fixer un atome de zinc (un seul atome de Zn^{2+} par molécule d'ECA) [17].

Cette organisation suggère une origine résultant d'un événement de duplication génique. Chacun de ces deux domaines extracellulaires contient des motifs d'acides aminés conservés autour des résidus catalytiques caractéristiques des métallopeptidases [110].

L'ECA humaine possède deux domaines homologues majeurs, appelés domaines N et C, chacun contenant un site catalytique actif indépendant lié à un ion zinc. Des études ont démontré que ces deux domaines sont actifs enzymatiquement, capables d'hydrolyser des substrats tels que l'ANG I, et qu'ils fonctionnent de manière autonome, bien qu'avec des constants catalytiques

et une activation par le chlorure différentes. Ces observations suggèrent que les deux domaines pourraient remplir des fonctions distinctes au sein de l'enzyme [111]. (Figure 1)

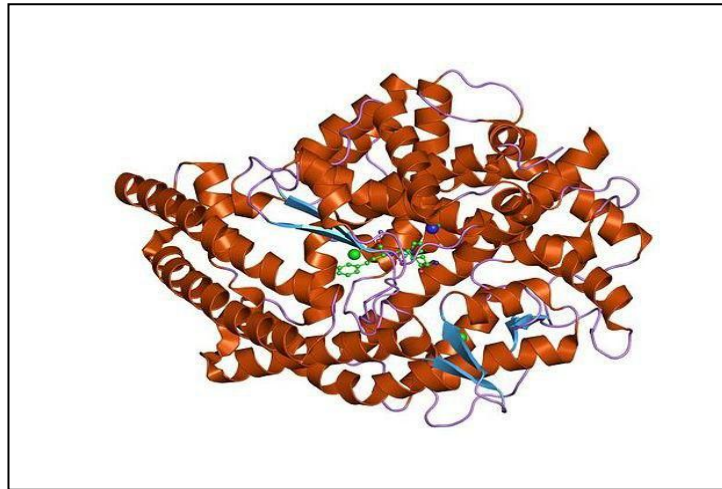


Figure 01: structure de l'ECA [112].

- **Forme :** Chez l'être humain, l'ECA existe sous deux formes principales : une forme somatique (sECA), d'une masse moléculaire d'environ 170 kDa, exprimée dans divers tissus corporels, et une forme testiculaire (tECA), également appelée forme germinale (gECA), d'une masse moléculaire plus faible de 100 kDa, produite spécifiquement par les cellules germinales des testicules [113]. (Figure 02)

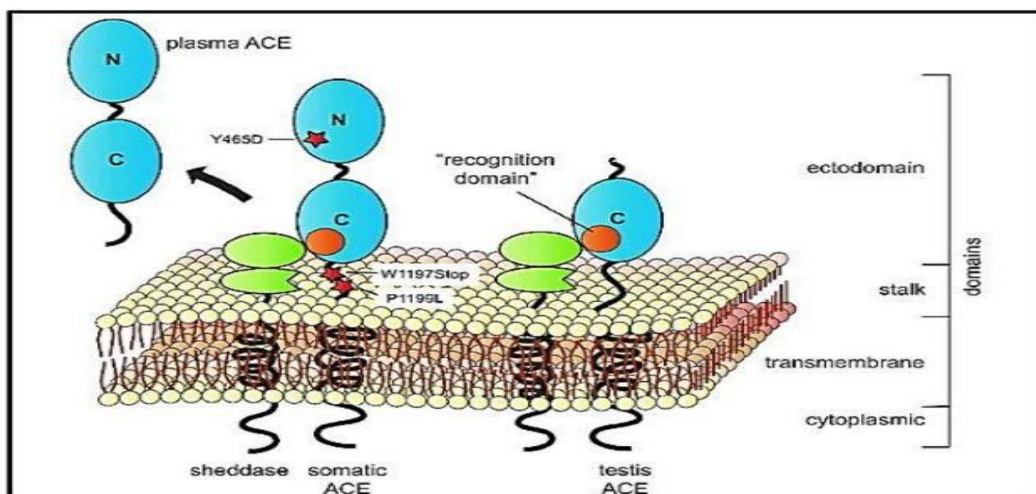


Figure 02 : structure de la forme somatique et testiculaire de l'ECA [114].

En général, cette enzyme est ancrée à la membrane cellulaire, mais elle peut également se retrouver sous une forme soluble dans la circulation sanguine, après avoir été clivée par une enzyme spécifique appelée ECA-sécrétase [115]. Ce clivage peut se produire de manière sélective ou aléatoire, aboutissant à deux formes presque identiques sur le plan structural et fonctionnel : une forme membranaire et une forme circulante [116].

L'ECA membranaire est localisée principalement dans les cellules endothéliales, mais aussi dans divers types de cellules épithéliales et neuroépithéliales. La forme soluble, quant à elle, est détectée dans plusieurs fluides biologiques, notamment le plasma, le liquide céphalorachidien, le liquide amniotique et le liquide séminal [116].

- **Fonction :** L'ECA est une enzyme métalloprotéase contenant du zinc, dont l'activité enzymatique dépend de la présence d'anions. Elle fait partie de la famille des carboxypeptidases. La présence de l'atome de zinc, associée à celle du chlore, induit une modification allostérique de la conformation du site actif, ce qui lui confère une spécificité particulière envers les substrats di-peptidiques [17]. Sa fonction principale consiste à hydrolyser les deux acides aminés terminaux à l'extrémité carboxy-terminale des peptides [17]. Elle catalyse notamment la conversion de l'ANG I, un décapeptide inactif, en angiotensine II, un octapeptide biologiquement actif connu pour son puissant effet vasoconstricteur, et qui constitue le principal produit du SRA [116].

Par ailleurs, l'ECA intervient dans d'autres systèmes hormonaux, tels que la cascade kinine–kallikréine. Elle y assure le métabolisme de la bradykinine, un vasodilatateur puissant, en métabolites inactifs [116].

L'ECA joue aussi un rôle dans la dégradation des neurokinines. En outre, son implication a été démontrée dans le métabolisme du peptide amyloïde associé à la maladie d'Alzheimer, en contribuant à la prévention ou à la réduction de la formation des plaques séniles [116].

(Figure03)

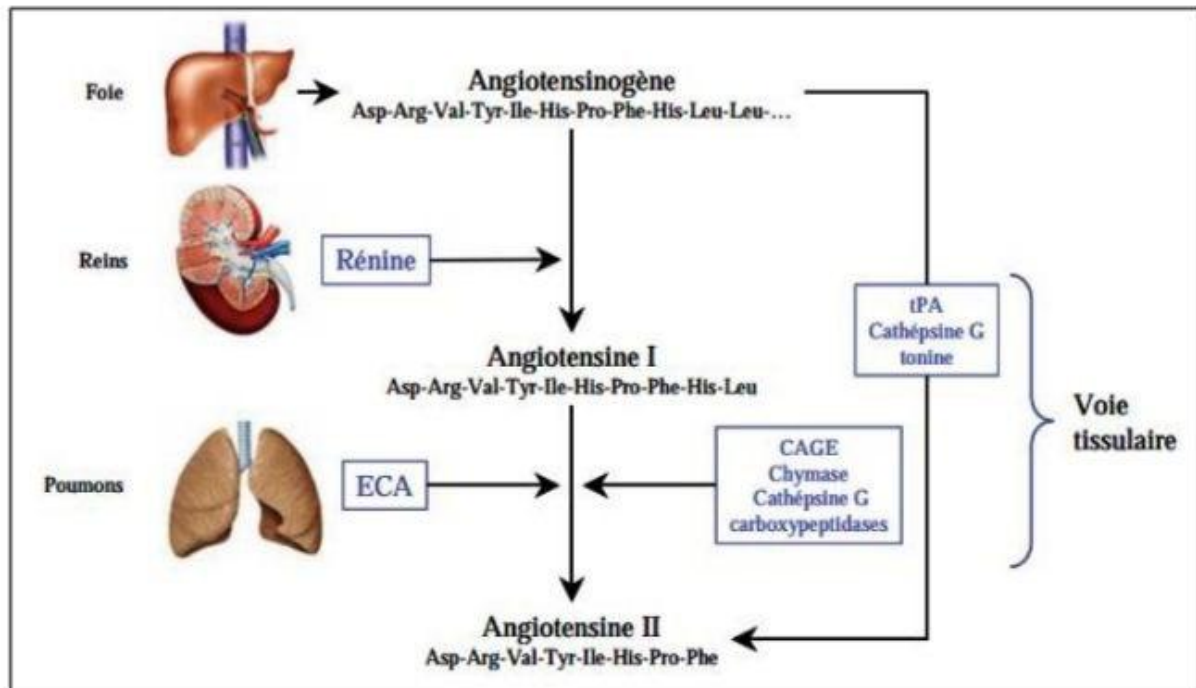


Figure 03 : les différentes voies de synthèse et de dégradation de l'angiotensine II [117].

4.2. Gène Angiotensin-Converting Enzyme *ACE*:

Le gène *ACE* est localisé sur le bras long du chromosome 17, en position 17q23. Ce gène possède deux promoteurs qui permettent l'expression de deux isoformes de l'enzyme [116] :

- ✓ La forme soluble (sACE), largement exprimée dans l'organisme, résulte de l'utilisation des exons 1 à 26, à l'exception de l'exon 13.
- ✓ La forme testiculaire (tACE), obtenue par épissage alternatif, utilise quant à elle les exons 13 à 26 et joue un rôle essentiel dans la fertilité masculine (Figure 04)

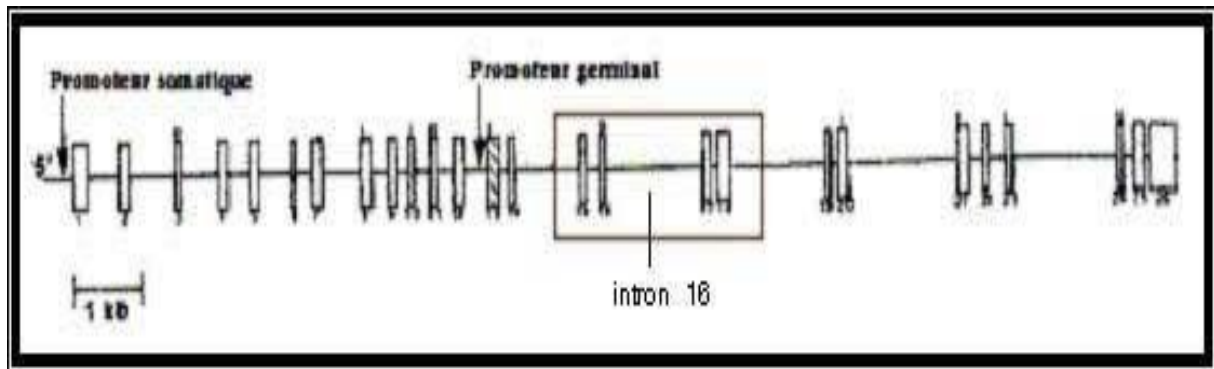


Figure 04 : Localisation des promoteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine somatique et testiculaire [118].

La taille des exons du gène *ACE* varie de 88 pb pour l'exon 16 à 481 pb pour l'exon 26, tandis que la longueur des introns s'étend de 150 pb (introns 17 et 25) à environ 2000 pb (intron 20). L'analyse de l'ADN génomique par la technique de Southern blot révèle qu'un seul gène *ACE* est présent, aussi bien chez l'être humain que chez la souris. Cette conclusion est appuyée par l'hybridation de l'ADN génomique avec une sonde d'ADNc, qui confirme la présence d'un unique gène *ACE* dans le génome humain. Ce gène est transcrit en ARN messager (ARNm) d'environ 4,3 Kb dans les cellules endothéliales vasculaires, avant d'être traduit en une protéine de 1340 aa [17]. Par ailleurs, une transcription plus courte, d'environ 3,0 Kb, a été détectée dans les testicules, où une forme spécifique et plus courte de l'*ACE* est synthétisée [110]. (Figure 5)

- **Polymorphismes génétiques du gène *ACE* :**

À ce jour, plus de 160 polymorphismes génétiques ont été identifiés au sein du gène *ACE*, la majorité étant des SNPs. Parmi l'ensemble de ces variations, seulement 34 sont localisées dans les régions codantes du gène, dont 18 correspondent à des mutations faux-sens, susceptibles d'entraîner des modifications dans la séquence en acides aminés de la protéine [120].

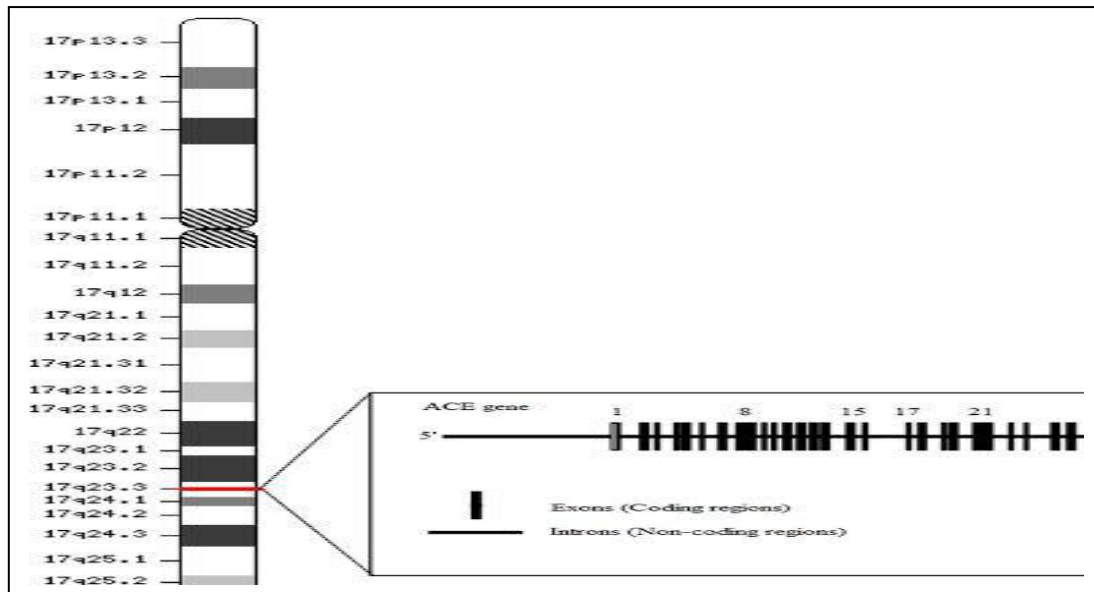


Figure 05 : le locus du gène *ACE* [119].

- **Polymorphisme Insertion/délétion du gène *ECA* (*rs4646994*) :**

Le gène *ACE* présente un polymorphisme insertion/délétion (I/D) (*rs4646994*), correspondant à la présence (insertion, I) ou à l'absence (délétion, D) d'un fragment de 287 paires de bases au niveau de l'intron 16. Ce polymorphisme influence directement le niveau d'activité de l'enzyme ECA, les porteurs de l'allèle D (en particulier le génotype DD) présentant des concentrations plasmatiques et tissulaires d'*ACE* significativement plus élevées que les porteurs de l'allèle I [116]. L'enzyme ECA, composante centrale du SRA, est exprimée non seulement dans les tissus périphériques, mais également dans le système nerveux central, où elle participe à la régulation de diverses fonctions neurobiologiques, y compris la modulation des neurotransmetteurs tels que la dopamine, la sérotonine et le glutamate. Ces systèmes neurotransmetteurs sont fortement impliqués dans la physiopathologie de la schizophrénie [116-121-122]. Des études génétiques ont suggéré une association possible entre le génotype DD et une susceptibilité accrue à la schizophrénie, potentiellement via un déséquilibre du SRA cérébral ou une altération des voies neuro-inflammatoires. De plus, l'activité excessive de l'ECA pourrait contribuer à une réduction des taux de bradykinine, un neuropeptide aux propriétés neuroprotectrices, ce qui pourrait aggraver la vulnérabilité neuronale observée dans cette pathologie [116-121-122].

Cependant, les résultats des études restent contradictoires, certains travaux n'ayant pas retrouvé d'association significative. Cette variabilité pourrait être liée à des différences ethniques, environnementales, ou encore à la complexité multifactorielle du trouble [116-121-122].

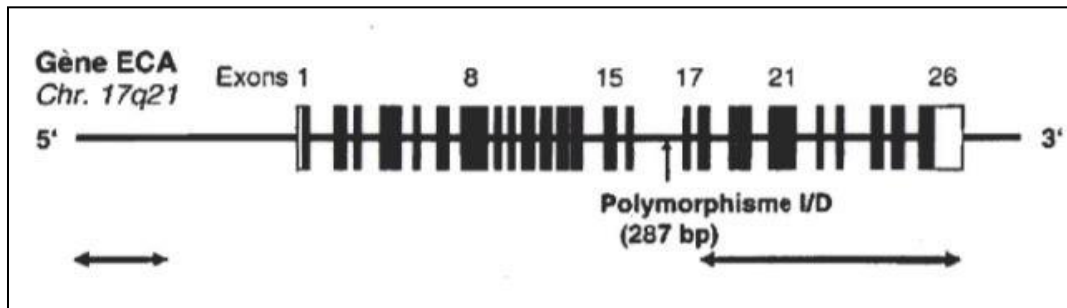


Figure 06 : polymorphisme I/D du gène *ACE* [123].

5. Consanguinité :

La consanguinité est l'union entre deux individus ayant des ancêtres communs récents. Elle augmente le risque de transmission homozygote d'allèles délétères, ce qui favorise l'apparition de maladies génétiques récessives. Au-delà des troubles métaboliques ou malformatifs, des recherches récentes suggèrent un lien entre la consanguinité et certains troubles psychiatriques, notamment la SCZ. Ce lien s'expliquerait par une hausse de l'homozygotie dans des régions du génome liées au développement neurologique et à la fonction cognitive. De plus, la consanguinité peut interagir avec des facteurs environnementaux partagés comme le stress, l'isolement social ou certaines croyances culturelles, augmentant ainsi la vulnérabilité psychique. Bien que les mécanismes exacts restent à préciser, plusieurs études indiquent un risque accru de troubles mentaux chez les individus issus de telles unions, surtout en présence d'antécédents familiaux. [176-177-178].

PATIENTS ET MÉTHODES

Notre étude s'agit d'une étude descriptive de la maladie de la SCZ sur la population de l'Est algérien. Elle a pour but principal d'explorer les caractéristiques épidémiologiques et génétiques de la SCZ à travers plusieurs approches complémentaires, décrire la maladie, comprendre l'effet de la consanguinité sur la maladie, étudier l'effet d'un polymorphisme dans l'apparition de la maladie et la création d'une banque d'ADN. En effet cette étude repose sur deux volets : épidémiologique et moléculaire, visant à offrir une approche intégrée et approfondie du sujet étudié. L'étude a été effectuée au sein de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé (EHS) Psychiatrique Mahmoud Belamri de Djebel el Ouahch à Constantine, de la période entre 16 mars au 12 mai 2025.

1. Étude épidémiologique :

Le volet épidémiologique de notre étude se divise à son tour en deux parties complémentaires. La première consiste en une analyse épidémiologique générale de la SCZ, visant à décrire la prévalence, les facteurs de risque, et les caractéristiques cliniques observées dans la population ciblée.

Le second est une étude de type comparative, comparant des patients SCZ issus de mariages consanguins à ceux issus de mariages non consanguins, dans le but d'évaluer l'impact potentiel de la consanguinité sur l'expression clinique de la maladie.

1.1 Population d'étude :

L'étude a porté sur un échantillon de patients des deux sexes, tous diagnostiqués SCZ par leur médecin psychiatre traitant.

1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion des patients :

Pour l'étude épidémiologique, nous avons inclus des patients schizophrènes dont le dossier médical était disponible dans les archives du service, ainsi que les patients inclus dans l'étude moléculaire dont les critères d'inclusion et d'exclusions sont les suivants :

- **Critères d'inclusion :**

- Patients qui sont suivis en urgence ou hospitalisés à l'EHS Mahmoud Belamri-Constantine durant la période de l'étude (16 Mars -12 Mai 2025).
- Inclusion unique de chaque patient pendant toute la durée de l'étude.
- Consentement signé par le patient
- État du patient permettant de faire le prélèvement

- **Critères d'exclusion :**

- Les patients présentant une SCZ accompagnée de troubles cognitifs importants n'ont pas été inclus dans l'échantillon étudié.
- Renseignements incomplets du patient.
- Patients refusant de faire le prélèvement ou de signer le consentement.
- Patients difficiles à prélever

2. Étude moléculaire :

Il s'agit d'une étude de type cas-témoins comparant des patients atteints de SCZ à des individus ne présentant aucun trouble psychiatrique, dans le but d'évaluer l'association entre le polymorphisme rs4646994 du gène *ACE* et la survenue de la maladie. La partie moléculaire a été réalisée au Centre de Recherche en Biotechnologie (CRBT) à Constantine pendant la durée entre 12 et 28 Mai 2025, qui dispose d'équipements modernes et de compétences scientifiques spécialisées.

2.1 Critères d'inclusion et d'exclusion des Témoins :

Dans la partie moléculaire de l'étude, les témoins sont des individus ne présentant aucun trouble psychiatrique, résidant à Constantine ou dans ses environs, âgés de 20 à 60 ans, de sexe féminin ou masculin, et ayant accepté de participer à l'étude en signant le formulaire de consentement éclairé et en remplissant le questionnaire prévu à cet effet.

3. Remplir les consentements et les questionnaires :

Le consentement :

Des consentements éclairés ont été signés par tous les patients et les témoins. (**Annexe 01**)

Le questionnaire :

Une base de données Excel a été constituée à partir d'un questionnaire réalisé soit directement par un interrogatoire avec le patient ou indirectement à partir de son dossier médical. Ce questionnaire comprend tous les renseignements nécessaires sur les sujets de la population étudiée. (**Annexe 02**)

Le questionnaire est divisé en plusieurs catégories :

- **Données sociodémographiques des patients :** Nom et prénom, âge, date et lieu de naissance, sexe, état civil, nombre d'enfants, origine, niveau d'éducation, relation avec les parents, consanguinité parentale.

- **Caractéristiques psychopathologiques** : Motif d'hospitalisation, type d'admission, antécédents (toxicomanie et/ou judiciaires) et antécédents psychiatriques familiaux.
- **Caractéristiques clinico-pathologiques de la schizophrénie** : Age de début de la maladie.
- **Approches thérapeutiques** : Médicaments administrés et réponse au traitement.

4. Recueil du matériel biologique :

Des échantillons de sang ont été recueillis chez les participants par ponction veineuse au niveau de la face interne du pli du coude. Ces prélèvements, destinés à l'extraction de l'ADN, ont été collectés de manière stérile dans un seul tube de type Vacutainer contenant de l'EDTA, avec un volume compris entre 4 et 8 ml. Les tubes sont conservés à une température de 4°C jusqu'au moment de leur utilisation. (Pendant une semaine à 15 jours)

- Avant tout prélèvement sanguin, le consentement éclairé du patient a été obtenu et signé.

5. Analyse génétique :

Après le recrutement des patients et des témoins, nous avons procédé à l'extraction de l'ADN au niveau du laboratoire de biochimie (N 02) du CRBt, en vue de la création d'une banque d'ADN destinée aux analyses moléculaires de notre étude.

Le génotypage du polymorphisme a été fait par PCR qui avait pour rôle d'amplifier le segment cible du gène *ACE*, afin d'examiner une possible association entre certains polymorphismes de ce gène et la SCZ.

❖ L'extraction de l'ADN :

❖ Détermination de la concentration, la pureté et de la qualité de l'ADN extrait :

La concentration et la pureté de l'ADN sont évaluées par spectrophotométrie UV en utilisant un Nanodrop® (Thermo Scientific Nanodrop® ND-8000), un spectrophotomètre sans cuvette. En déposant un échantillon de 2 µl directement sur une fibre optique, l'appareil ferme le circuit avec une deuxième fibre et maintient l'échantillon par tension de surface, permettant ainsi le passage du signal lumineux pour quantifier l'ADN en simples et doubles brins.

La mesure de l'absorbance (ou Densité Optique (DO)) est ensuite analysée par un logiciel (Nanodrop® 8000 v3.7) sur ordinateur, permettant une détermination précise à trois longueurs d'onde (230, 260 et 280 nm).

L'ADN absorbe principalement à 260 nm, tandis que les protéines absorbent à 280 nm, deux ratios sont calculés pour en évaluer la pureté : le rapport 260/280 et le rapport 260/230. Ces

mesures, automatiquement calculées, permettent de détecter la présence de contaminants potentiels.

- **Si le rapport DO260/DO280 est compris entre 1.6 et 2 => l'ADN est suffisamment pur.**
- **Si le rapport DO260/DO280 > 2 => l'ADN est contaminé par les ARN.**
- **Si le rapport DO260/DO280 < 1,6 => l'ADN est contaminé par les protéines.**

Tous les tubes de l'ADN pur sont étiquetés soigneusement, portant le nom et prénom associé à la numérotation 1, 2, 3, 4... du plus ancien aux plus récents, et rangés et classés dans une boîte identifiée, conservés à +4 °C pour un usage rapide, ou congelé à -20 °C pour une conservation prolongée.

❖ Amplification par PCR :

La technique PCR, ou réaction de polymérisation en chaîne, est l'une des avancées les plus marquantes en biologie moléculaire. Elle permet de détecter une séquence spécifique d'ADN dans un échantillon complexe, même si cette séquence est présente en quantité très faible, puis d'en produire un grand nombre de copies en un temps réduit.

Cette méthode a été mise au point par le scientifique Kary Mullis au début des années 1980, et les résultats de ses recherches ont été publiés en 1985. En reconnaissance de l'impact majeur de cette découverte dans les domaines de la recherche scientifique et du diagnostic médical, Kary Mullis a reçu le prix Nobel de chimie en 1993.

- **Génotypage des polymorphismes d'intérêt :** Pour les polymorphismes de type Ins/Del de gène ACE nous avons réalisé une PCR simple. Cette méthode s'appuie sur la variation de taille du produit amplifié (amplicon) permettant de différencier l'allèle sauvage de l'allèle muté.
- **Gène ACE :**
- **Amplification de la région d'intérêt :**

Afin de détecter le polymorphisme Ins/Del du gène ACE (rs4646994), nous avons effectué une amplification par PCR de la région cible de l'intron 16.

Les deux amorces utilisées pour l'amplification (rs4646994-ACE) :

Tableau 04 : séquences des amorces utilisées pour l'amplification
(rs4646994 - ACE).

Amorces	Séquence (5'→3')	Taille de la région amplifiée (pb)
ACE (F)	5'- CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT- 3'	490 (allèle I)
ACE (R)	5'- GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT- 3'	190 (allèle D)

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

Un milieu réactionnel de PCR, ou un mélange réactionnel d'un volume final 20µl, a été préparé.

Ce mélange contient le Master Mix (contenant la Taq DNA polymérase, les dNTPs, un tampon de réaction), un environnement réactionnel (Mgcl2 et H2O), ainsi que deux amorces oligonucléotidiques.

Tableau 05 : composition du milieu réactionnel de la PCR pour
(rs4646994 - ACE).

Composants	Volume (µl)/tube de PCR
Master Mix	4
Mgcl2	1,2
F	0,25
R	0,25
H2O	13,3
ADN	1
Total	20

/Après avoir préparé le mélange de PCR en fonction de 4 échantillon, ajouté au témoin négatif plus 1, nous avons prélevé 19 µl de ce mélange et l'avons mélangé avec 1 µl de l'ADN de chaque personne dans chaque microtube 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 5 minute, suivie de 35 cycles de PCR, comprenant chacun une dénaturation à 94 °C pendant 30 secondes, une hybridation à 56 °C pendant 45 secondes, une élongation à 72 °C pendant 30 secondes et enfin une élongation finale à 72 °C pendant 7 minutes.

Tableau 06 : programme du thermocycleur pour l'amplification (rs4646994 - *ACE*).

Nombre de Cycles	Étapes	Température (°C)	Durée
	Dénaturation initiale	94	5 min
N =35	Dénaturation	94	30 s
	Hybridation	56	45 s
	Élongation	72	30 s
	Élongation finale	72	7 min

Contrôle des produits de la PCR :

Un gel d'agarose à 2% a été préparé en dissolvant 2 g d'agarose dans 100 ml de tampon TBE 1X, puis coulé dans une cuve d'électrophorèse avec un peigne pour former les puits. Un tampon de charge a été utilisé lors du chargement des échantillons.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

- Le volet épidémiologique de notre étude comprend deux parties complémentaires. La première partie correspond à une analyse épidémiologique générale de la schizophrénie, réalisée à partir des données recueillies auprès des patients atteints de schizophrénie, suivis à l'EHS Psychiatrique Mahmoud Belamri de Djebel el Ouahch.
- Cette analyse a pris en compte plusieurs variables telles que l'âge, le sexe, les antécédents familiaux, les facteurs environnementaux et le mode de vie, dans le but d'établir une meilleure compréhension du profil épidémiologique des patients.
- Les données cliniques ont été extraites principalement des dossiers médicaux, en complément de questionnaires rigoureusement conçus pour explorer les dimensions génétiques, sociales, démographiques et psychologiques liées à la schizophrénie.
- La seconde partie consiste en une étude cas-témoins visant à comparer deux groupes distincts de patients schizophrènes :
 - Un groupe issu de mariages consanguins.
 - Un groupe issu de mariages non consanguins.
- Cette comparaison a permis d'évaluer l'impact éventuel de la consanguinité sur l'apparition de la maladie et sur la sévérité de ses symptômes.
 - L'étude a porté sur 233 patients atteints de schizophrénie, recrutés au sein des différents services spécialisés de l'établissement hospitalier. Le diagnostic de schizophrénie a été confirmé pour chaque patient par le médecin traitant. La période de collecte des données s'est étendue du 16 mars au 12 mai 2025.

1. Étude épidémiologique :

1.1 La description de la population d'étude :

A partir des questionnaires élaborés et remplis pour l'ensemble des patients, ainsi que des données cliniques obtenues par l'examen des dossiers médicaux de chaque patient, nous avons pu classer les sujets selon plusieurs critères : le sexe, les tranches d'âge, les antécédents familiaux en psychiatrie, les antécédents toxiques, ainsi que d'autres informations pertinentes, Tableau 07 représente les caractéristiques générales de notre population d'étude.

Tableau 07: Caractéristiques générales de la population d'étude.

Paramètres	Patients (%)	Consanguins (%)	Non consanguins (%)
-Sexe			
Homme	139 (59.66)	34 (62.96)	105 (58.66)
Femme	94 (40.34)	20 (37.04)	74 (41.34)
-Antécédents toxiques			
Oui	128 (54.94)	32 (59.26)	96 (53.63)
Non	105 (45.06)	22 (40.74)	83 (46.37)
-Age moyen	37.77	38.8	43.1
-ATCF Psychiatriques			
Oui	101 (43.35)	25 (46.30)	76 (42.46)
Non	129 (55.36)	29 (53.70)	100 (55.87)
Non précisé	03 (1.29)	00 (00)	03 (1.68)
Total	233 (100)	54 (100)	179 (100)

1.2 Données sociodémographiques :

- Âge :

Dans notre population d'étude, l'âge moyen des patients était de 37,77 ans. L'âge du plus jeune patient était de 17 ans, tandis que le plus âgé avait 70 ans. Afin d'analyser la répartition selon l'âge, les patients ont été classés en six tranches d'âge de 10 ans chacune. Les résultats de cette répartition sont illustrés dans la figure ci-dessous (figure 07).

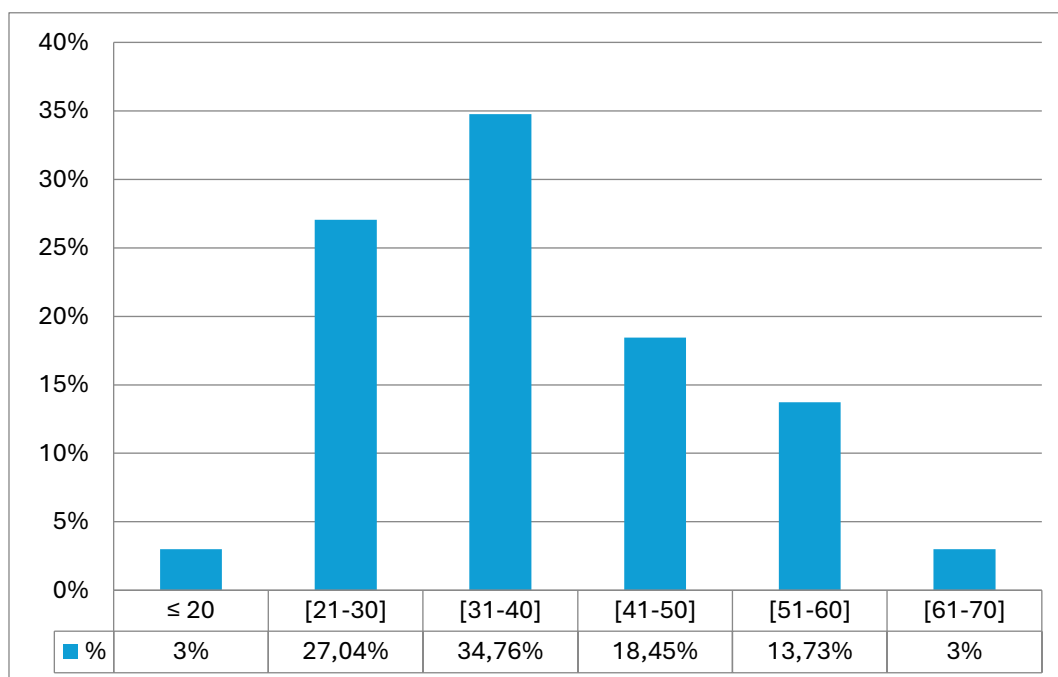


Figure 07 : répartition des patientes selon les classes d'âge.

La répartition des patients par tranches d'âge révèle que la majorité des sujets étaient âgés entre 31 et 40 ans (34,75%), suivis de ceux âgés de 21 à 30 ans (27,04%) et de 41 à 50 ans (18,45%). En revanche, seulement 3% des patients étaient âgés de moins de 20 ans et de 61 à 70 ans.

Ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans une étude antérieure menée en Algérie par Lakehal et al. (2019), dans une thèse de doctorat soutenue à l'Université de Blida, où l'âge moyen des patients schizophrènes était de 39,49 ans [125]. Au Maroc, El Ammouri et Kiswa (2017) ont rapporté un âge moyen de 33,7 ans, ce qui est inférieur à celui observé dans notre étude [126]. En revanche, une étude menée en Tunisie par Elloumi et al. (2012) a révélé un âge moyen relativement élevé de 48,1 ans parmi les patients recrutés, ce qui dépasse celui rapporté dans les études antérieures [127].

Les variations observées dans les moyennes d'âge selon les populations peuvent être attribuées à l'influence de divers facteurs environnementaux et sociaux, tels que le stress, les traumatismes vécus durant l'enfance, la consommation de substances psychoactives, ainsi que les conditions socio-économiques des patients atteints de SCZ [20].

Au sein de notre échantillon, composé de 54 patients schizophrènes consanguins (PC) et de 179 non consanguins (PNC), l'âge moyen des PC était de 38,8 ans, tandis que celui des PNC était de 43,1 ans. Afin d'analyser la distribution par âge, les patients ont été répartis en six tranches d'âge de 10 ans chacune. Les données relatives à cette répartition sont représentées graphiquement dans la figure ci-dessous (figure 08).

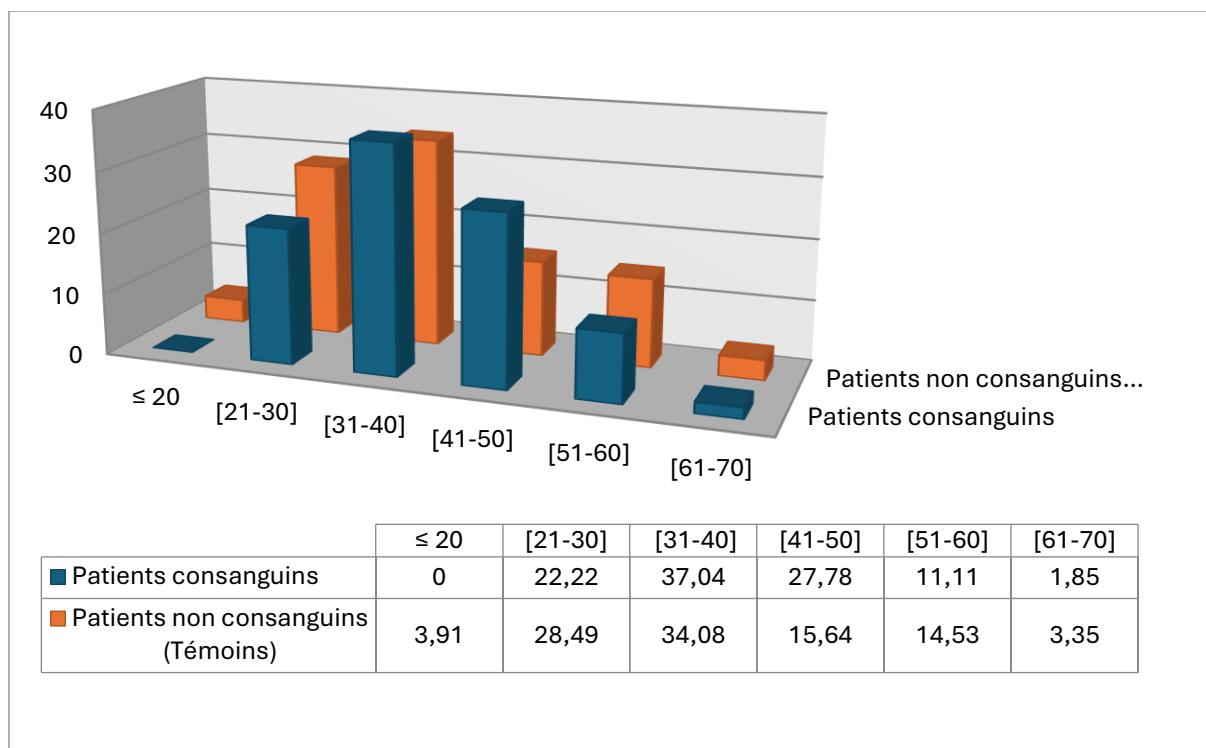


Figure 08 : répartition des patients selon les tranches d'âge chez les consanguins et les non consanguins.

La répartition des patients selon les tranches d'âge (figure 08) montre que la majorité des patients, tant dans le groupe consanguin (PC) que non consanguin (PNC), se situent entre 21 et 40 ans, avec un pic observé dans la tranche 31–40 ans (37,04 % chez les PC et 34,08 % chez les PNC). La tranche 21–30 ans suit avec des proportions également élevées (22,22 % pour les PC et 28,49 % pour les PNC). En revanche, la représentation des patients âgés de moins de 20 ans et de plus de 60 ans reste faible dans les deux groupes. À noter également une proportion plus importante de patients consanguins dans la tranche 41–50 ans (27,78 %) comparée aux non consanguins (15,64 %), ce qui pourrait refléter un certain retard dans la prise en charge dans cette sous-population.

L'âge moyen le plus élevé observé chez les patients consanguins pourrait s'expliquer par des facteurs génétiques, le mariage consanguin augmentant le risque de transmission de mutations associées à la schizophrénie, ce qui peut influencer le mode d'apparition ou retarder l'évolution clinique du trouble. Des facteurs sociaux comme le manque de sensibilisation et la stigmatisation des troubles mentaux peuvent également contribuer à un retard dans le diagnostic et l'accès aux soins [128].

- Sexe :

Notre série est marquée par une nette prédominance masculine, avec 139 hommes (59,66 %) contre 94 femmes (40,34 %), soit un sexe-ratio H/F de 1,47 (figure 09).

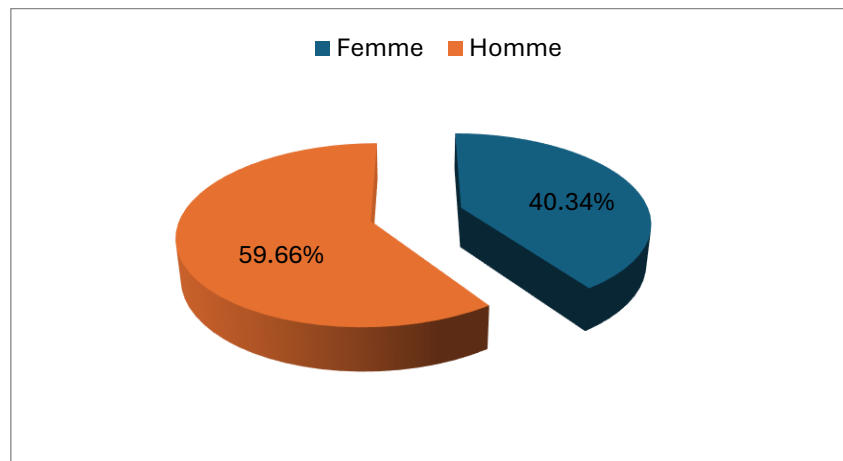


Figure 09 :répartition des patients selon le sexe.

Cette prédominance masculine a également été rapportée dans d'autres études menées sur des populations africaines. Par exemple, El Hamaoui et al. (2003) ont observé que 61,7 % des patients étaient de sexe masculin dans une cohorte marocaine [129], tandis qu'à Madagascar, Rafehivola et al. (2014) ont rapporté une proportion de 64,29 % d'hommes parmi les patients schizophrènes [130].

En revanche, une étude tunisienne a présenté un profil inverse, avec une nette prédominance féminine : 77,3 % de femmes contre seulement 22,7 % d'hommes, ce qui pourrait refléter des différences méthodologiques, culturelles ou liées à l'accessibilité aux soins [131].

La différence de répartition selon le sexe dans la SCZ peut s'expliquer par plusieurs facteurs biologiques, génétiques et socio-environnementaux. Sur le plan biologique, les hommes présentent une vulnérabilité accrue au trouble, souvent avec une apparition plus précoce, probablement en lien avec certains gènes impliqués dans la régulation de la dopamine. Par ailleurs, les hormones sexuelles, notamment les œstrogènes chez les femmes, pourraient exercer un effet protecteur, retardant ou atténuant l'expression des symptômes, ce qui pourrait entraîner un diagnostic moins fréquent ou plus tardif chez les patientes. Sur le plan social, la stigmatisation associée aux troubles mentaux, particulièrement chez les femmes, pourrait freiner leur accès aux soins. De plus, des différences dans la présentation clinique entre les sexes peuvent exister : les hommes manifestent souvent des symptômes comportementaux plus marqués, conduisant à une prise en charge plus rapide, tandis que les symptômes chez les femmes peuvent être sous-estimés ou mal interprétés [132-133-134-135]

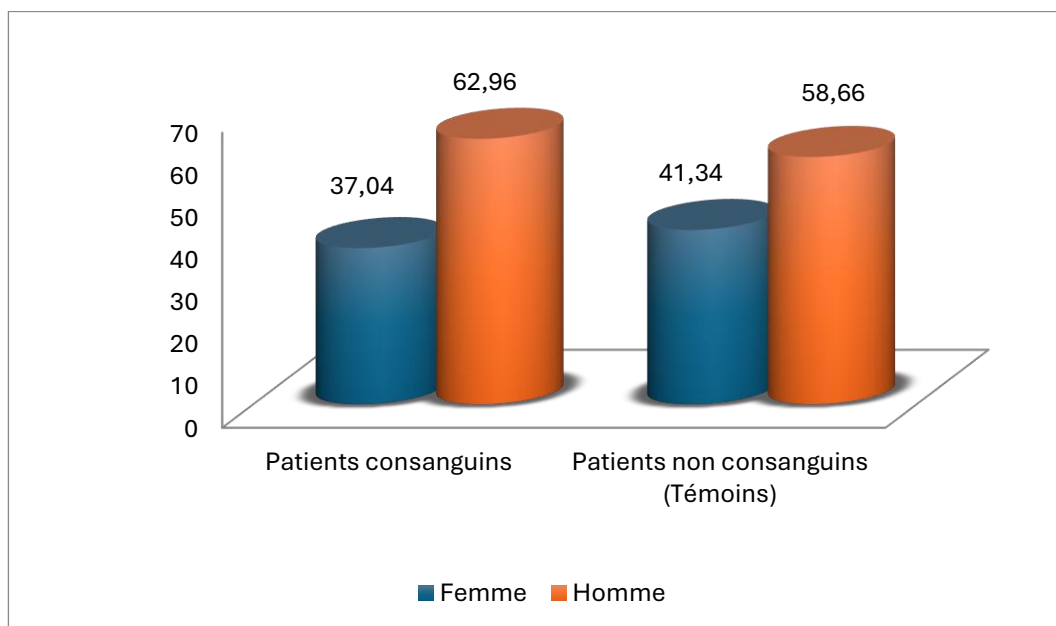


Figure 10 : répartition des sexes parmi les PC et PNC.

Le graphique en histogramme (figure 10) met en évidence la répartition des sexes parmi les PC et PNC. Chez les patients issus de mariages consanguins, les hommes représentent une proportion plus élevée (62,96 %) par rapport aux femmes (37,04 %). Une tendance similaire

est observée chez les PNC, avec 58,66 % d'hommes contre 41,34 % de femmes. Ces résultats suggèrent une prédominance masculine dans les deux groupes, avec une légère augmentation chez les consanguins, ce qui pourrait indiquer soit une susceptibilité accrue des hommes à la condition étudiée dans les familles consanguines, soit un biais d'échantillonnage.

- Statut marital :

La répartition des patients selon le statut marital a révélé que la majorité des patients à savoir 68,67% étaient célibataires (tableau 08), 17,6% sont mariés, 10,3% sont divorcés et 3% sont veuf.

Ces taux élevés de célibataires observés chez la majorité des patients atteints de SCZ s'expliquent par un ensemble de facteurs psychosociaux qui influencent la relation du patient avec son entourage ainsi que ses interactions sociales. Les symptômes positifs, en particulier l'agressivité et l'agitation psychomotrice intense, difficiles à contrôler et à maîtriser lors des épisodes psychotiques, font du patient une source potentielle de danger. Cette perception pousse souvent les autres à éviter toute forme d'engagement affectif ou matrimonial avec lui, d'autant plus que cette violence peut, dans certains cas, conduire à des actes criminels, y compris des homicides. Et cela est appuyé par une étude menée par Amani et al. En 2022, qui montre que 82,90 % des patients schizophrènes auteurs d'homicide connaissaient leurs victimes. La majorité de ces relations étaient de nature familiale (55,26 %), suivies par des relations de connaissance (19,74 %), tandis que des relations conjugales/amoureuse étaient impliquées dans 7,90 % des cas [136].

Tableau 08 : répartition des patients selon le statut marital.

Statut marital	Nombre	%
Célibataire	160	68,67
Marié	41	17,6
Divorcé	24	10,3
Veuf	7	3
Non précisé	1	0,43
Total	233	100

Les symptômes négatifs ont également leur part d'impact sur les relations humaines. Ces manifestations de retrait, telles que l'alogie et l'émoussement affectif, entraînent une pauvreté

du discours et une diminution de l'expression des émotions, ce qui rend l'intégration sociale difficile. L'apparition de ces symptômes est souvent liée à l'isolement social prolongé du patient durant les périodes d'hospitalisation, où les soins intensifs limitent leur liberté d'établir et de maintenir des relations interpersonnelles [137-138].

De plus, les effets secondaires de certains antipsychotiques, qui induisent une hyperprolactinémie en agissant sur les récepteurs dopaminergiques D2, entraînent des troubles sexuels tels qu'une baisse de la libido, une dysfonction érectile ainsi que des troubles du cycle menstruel. Ces effets indésirables compromettent la continuité et la stabilité de la vie conjugale [139-140].

Matrimonial selon la consanguinité :

Ce tableau (Tableau 09) compare le statut matrimonial entre les PC et PNC. Chez les consanguins, la majorité sont célibataires (64,81 %), suivis par les mariés (22,22 %), tandis que les divorcés sont 12,96 %. Chez les non consanguins, la répartition est similaire, mais avec une proportion plus élevée de célibataires (69,83 %), et une présence d'individus veufs (3,91 %). Ces différences, bien que modestes, peuvent refléter des facteurs socio-économiques ou culturels influencés par le contexte familial ou les dynamiques matrimoniales propres à chaque groupe.

Tableau 09 : statut matrimonial entre les PC et PNC.

Statut marital	Les consanguins	Les non consanguins
Célibataire	35 - 64.81%	125 - 69.83%
Marié	12 - 22.22%	29 - 16.20%
Divorcé	7 - 12.96%	17 - 9.50%
Veuf	0 - 0%	7 - 3.91%
Non précisé	0 - 0%	1 - 0.56%
Total	54 - 100%	179 - 100%

- Niveau d'institution :

Concernant le niveau d'instruction, la proportion la plus élevée correspond au niveau moyen (CEM) avec 35,19 %, ce qui indique que la majorité de l'échantillon a atteint ce niveau sans poursuivre vers l'enseignement secondaire ou universitaire. Il est suivi du niveau terminal avec 17,60 % et du niveau universitaire avec 16,74 %. Le taux d'analphabétisme est très faible (0,43 %), ce qui constitue un indicateur positif en matière d'alphabétisation (figure 11).

Nos résultats concordent avec les données de la littérature, indiquant que les patients schizophrènes présentent majoritairement un niveau d'instruction moyen ou secondaire [141].

Cette prédominance du niveau d'instruction moyen ou secondaire s'expliquerait par la difficulté d'adaptation liée aux symptômes moteurs apparaissant à l'adolescence. La majorité des troubles affecte principalement la mémoire verbale, la mémoire de travail, les fonctions motrices et l'attention [142].

Par ailleurs, certaines études ont indiqué une association entre les faibles performances de la mémoire de travail et un niveau d'instruction réduit chez les patients [143].

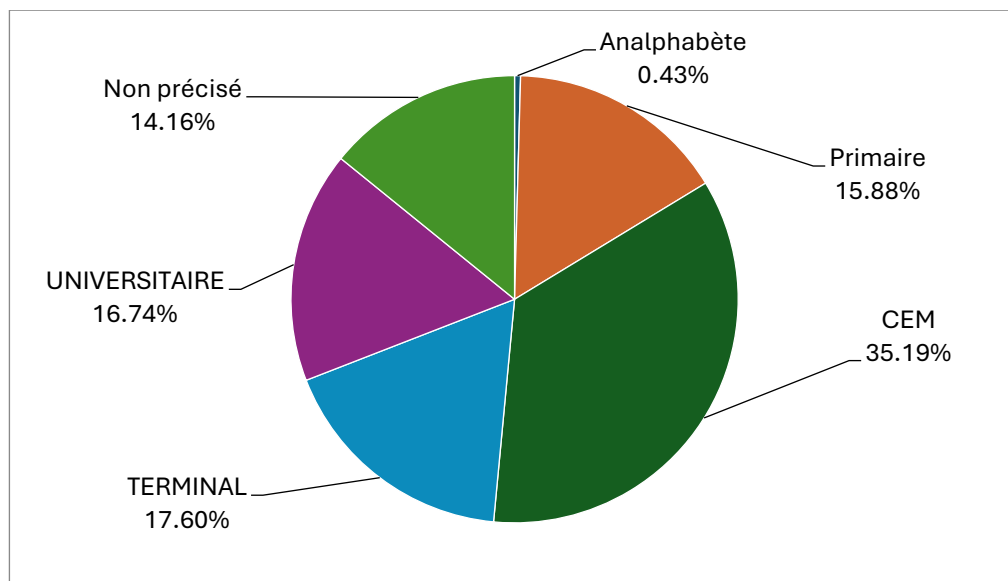


Figure 11 :répartition des patients selon le niveau d'instruction.

- Profession :

Parmi les 233 patients de notre population d'étude, on observe que la majorité des participants sont sans emploi (Sans), représentant 65,66 %, un taux très élevé qui indique un important niveau de chômage au sein de l'échantillon. Cette catégorie est suivie par celle des actifs, représentant 27,47 %, puis les retraités avec un pourcentage de 6,87 %, un taux modéré reflétant la présence de quelques personnes âgées dans l'échantillon (figure 12).

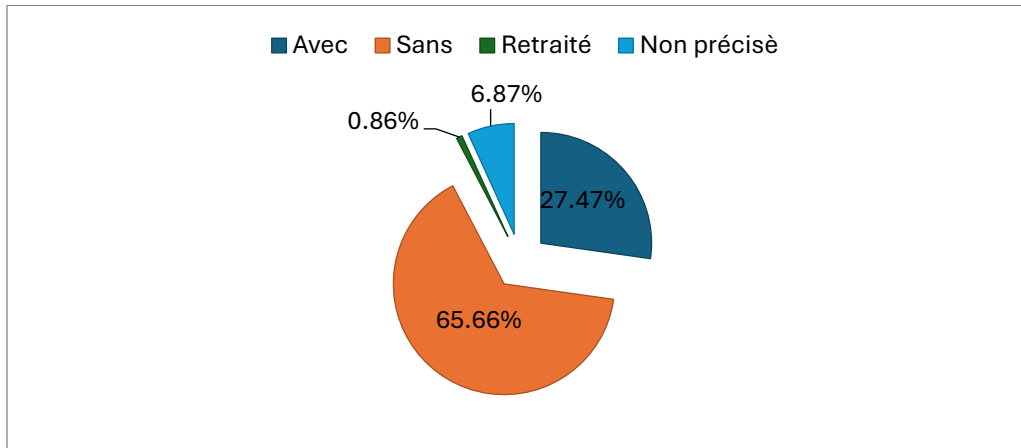


Figure 12 :répartition des patients selon la profession.

La prévalence élevée du chômage chez les patients atteints de SCZ s'explique par l'interaction de plusieurs facteurs liés à la nature même de la maladie. En effet, les altérations des fonctions neurocognitives ont un impact négatif sur les compétences de base requises dans les environnements professionnels. De plus, la faiblesse du fonctionnement intrapsychique, notamment l'anhédonie et l'avolition, réduit significativement la motivation du patient à rechercher un emploi ou à le maintenir [144].

Le patient schizophrène est également confronté en permanence à la stigmatisation sociale, se manifestant par le rejet, la marginalisation et une altération des opportunités d'intégration sociale et professionnelle [145].

De plus, les effets secondaires de certains antipsychotiques, tels que l'halopéridol, notamment les symptômes extrapyramidaux et la somnolence, conduisent à une difficulté d'avoir un emploi stable [146].

- Région géographique :

Sur les 233 patients recrutés, la majorité de l'échantillon provient de la wilaya de Constantine avec un taux de 71,24 %, en raison de la concentration de l'étude et du questionnaire dans cette région (figure 13). Elle est suivie par la wilaya d'Oum El Bouaghi avec 26,18 %. Les autres wilayas (Annaba, Skikda et Mila) représentent chacune moins de 1 %, des proportions très faibles (0,86%).

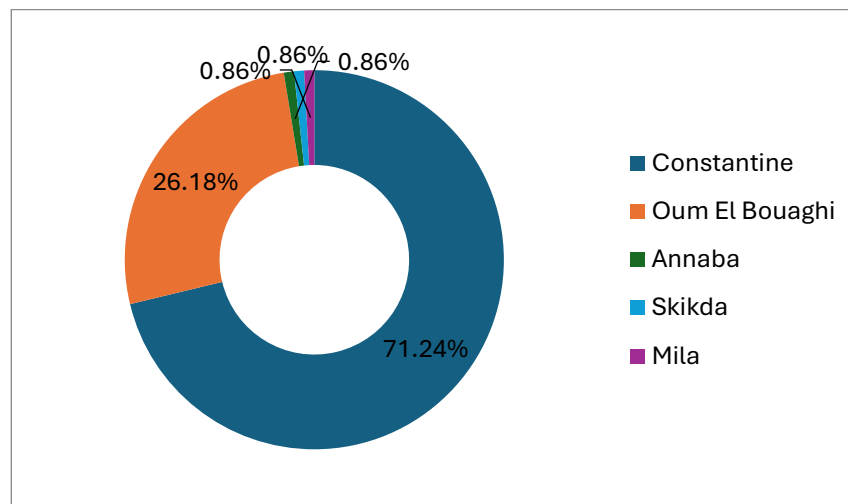


Figure 13 : répartition selon la localisation géographique.

- Saison de naissance :

En ce qui concerne la saison de naissance, la figure 14 montre une répartition relativement proche entre les trois périodes. La proportion la plus élevée de patients est née entre septembre et décembre, avec un taux de 33,04 % (77 patients), suivie de la période de janvier à avril avec 31,33 % (73), puis de mai à août avec 28,32 % (66). Bien que les pourcentages soient relativement proches, la légère prédominance des naissances durant le dernier trimestre de l'année peut attirer l'attention, notamment au regard de certaines études suggérant une association entre la saison de naissance et le risque de schizophrénie. En effet, des recherches ont mis en évidence un risque accru chez les individus nés en hiver ou au début du printemps.

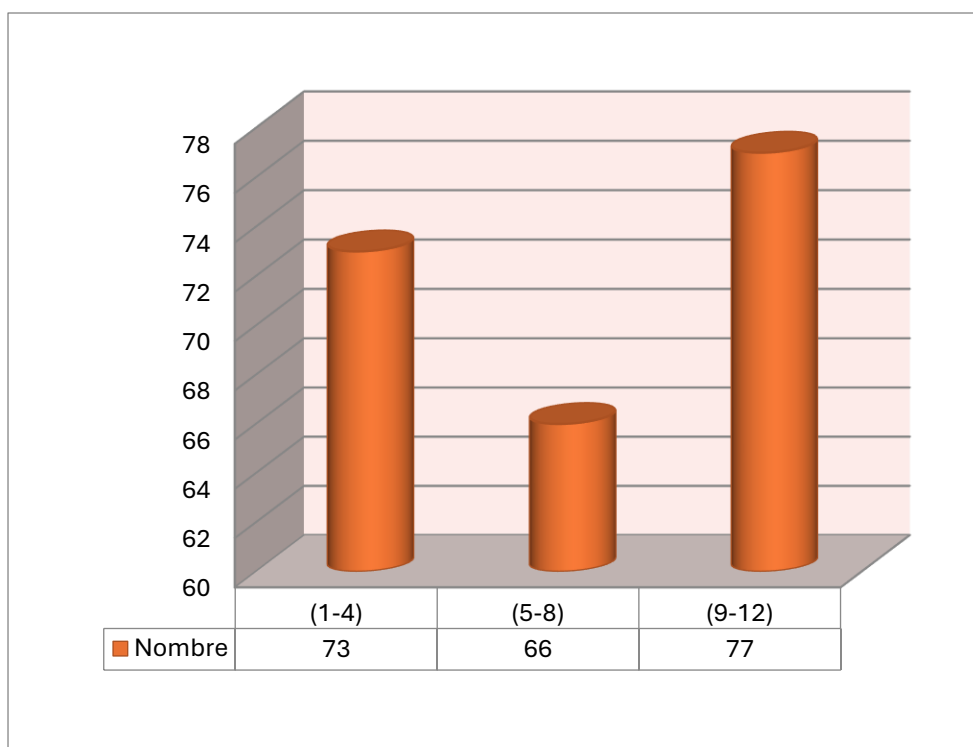


Figure 14 : répartition selon la saison de naissance.

Dans certaines études, une association statistiquement significative a été observée entre les complications obstétricales et la saison de naissance, notamment durant l'automne et l'hiver. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce lien, parmi lesquelles la carence nutritionnelle, le faible apport en vitamines et l'exposition à des infections virales, en particulier le virus de la grippe, fréquent durant cette période. Ces facteurs peuvent entraîner des complications affectant la santé de la mère et du fœtus. Ces observations suggèrent que la saisonnalité des complications obstétricales chez les patients schizophrènes pourrait être liée à des facteurs environnementaux (nutritionnels ou infectieux) ayant un impact sur le déroulement de la grossesse ou sur le développement prénatal et postnatal précoce [147-148].

1.3 Caractéristiques cliniques :

- Antécédents toxiques :

Dans notre série d'étude, plus de la moitié (environ 55%) présente des antécédents d'exposition à des substances toxiques. Cela suggère une relation potentielle entre les habitudes toxiques et l'état clinique étudié.

Parmi les 233 patients, la majorité des patients avec des antécédents toxiques à savoir 66,52% sont des fumeurs de tabac, 23,61% sont des consommateurs du tabac à chiquer, 17,17% sont des consommateurs du cannabis et 10,73% sont des consommateurs d'alcool (figure 15).

Ces résultats sont semblables à ceux de plusieurs études antérieures qui ont démontré que la majorité des sujets schizophrènes étaient des fumeurs de tabac. Dans une étude menée au service de psychiatrie d'Ouargla par Bait, B., en 2023, 58,33 % des patients schizophrènes étaient des fumeurs du tabac [149].

Effectivement, une étude Canadien menée par Margolese et al. En 2004 a rapporté qu'environ 66% des patients contre 34% étaient des fumeurs de tabac. En revanche, une étude algérienne a indiqué que la plupart des patients n'avaient pas d'antécédents toxiques et que seulement 27,5% étaient fumeurs de tabac. Cependant, dans certains pays tels que le Japon, la Singapore, la Taiwan, la Turquie ou encore la Colombie, laprévalence du tabagisme chez les patients atteints de schizophrénie demeure relativement faible, reste inférieur à50% [150].

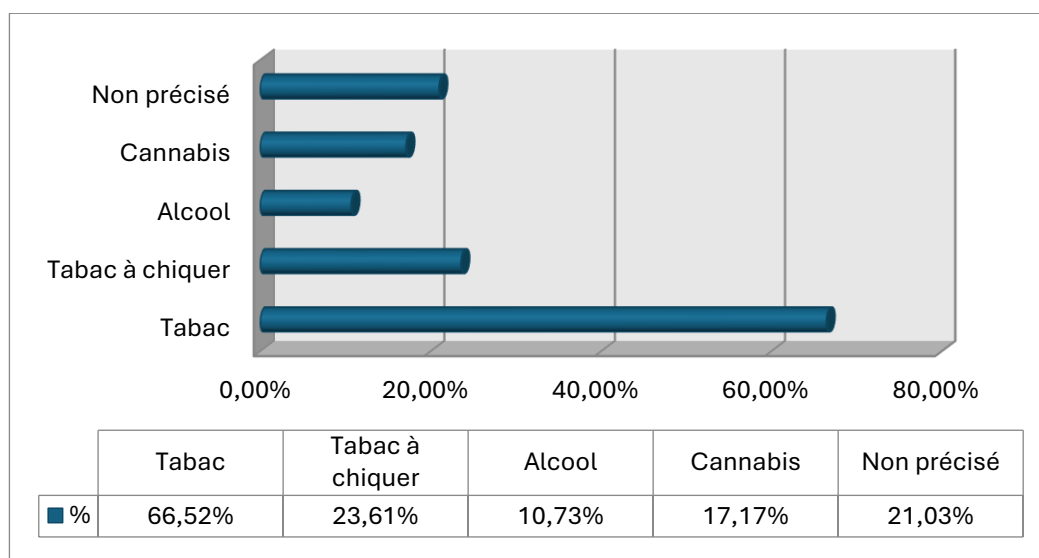


Figure 15 : répartition des patients selon les antécédents toxiques.

En comparant la promotion de fumeurs entre PC et PNC, on observe une prévalence plus élevée du tabagisme chez les PC (59,26%) par rapport aux PNC (53,63%). Inversement, la proportion de non-fumeurs est de 40,74% chez les PC contre 46,37% chez les PNC. Cette différence pourrait indiquer un rôle potentiel des facteurs génétiques et environnementaux partagés au sein des familles dans l'augmentation de la propension à consommer du tabac (figure16).

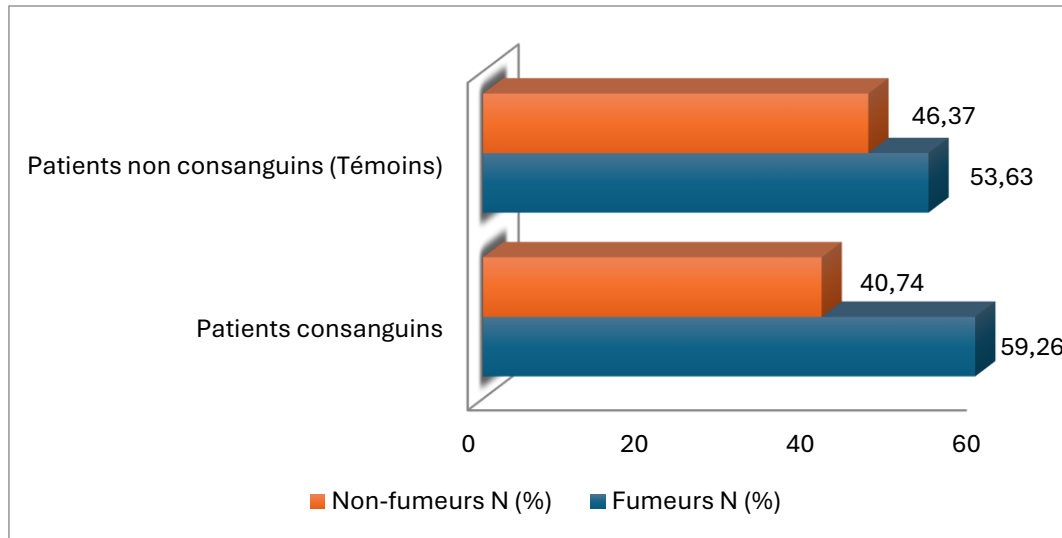


Figure 16 : comparaison entre le statut tabagique chez les PC et PNC.

Certaines études suggèrent une association entre certains gènes liés au système dopaminergique et une probabilité accrue de tabagisme, ce qui met en évidence le rôle important de la génétique dans les comportements addictifs [151-152].

En ce qui concerne les facteurs environnementaux communs, les membres d'une même famille partagent souvent un environnement similaire, ce qui implique une exposition conjointe aux mêmes modèles comportementaux, y compris l'imitation du comportement des fumeurs [153-154].

- Antécédents judiciaires :

L'analyse des antécédents judiciaires révèle que la majorité écrasante des participants (86,70 %) ne présentent aucun passé judiciaire, contre seulement 13,30 % ayant déclaré en avoir (figure 17). Bien que cette proportion de sujets avec des antécédents judiciaires reste relativement faible, elle n'est pas négligeable et pourrait témoigner d'un lien possible entre certains comportements à risque et des troubles du comportement ou des contextes socio-économiques défavorables. Cette variable, bien qu'accessoire dans l'échantillon étudié, mérite d'être explorée davantage dans des études ultérieures pour évaluer son impact éventuel sur la vulnérabilité psychosociale des individus [136-155-156].

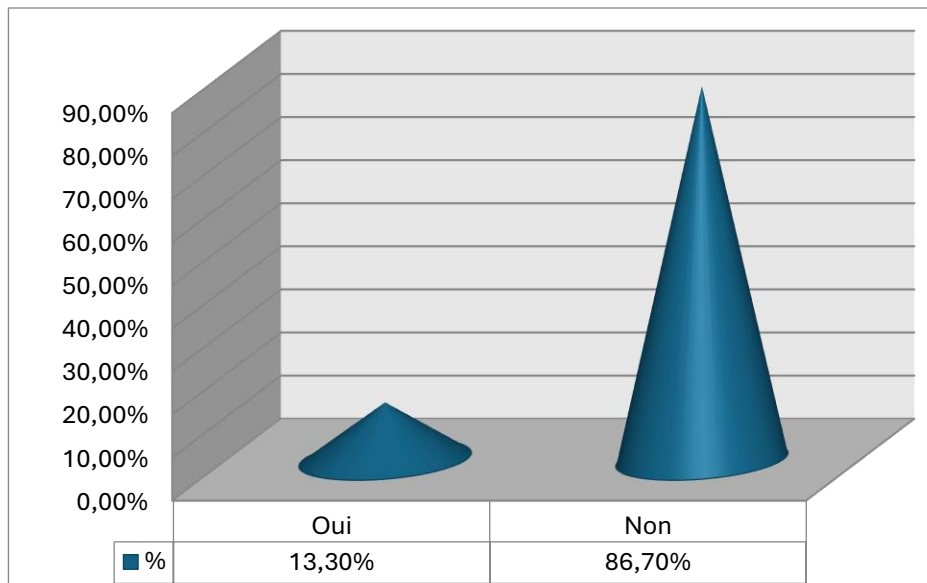


Figure 17 : répartition des patients selon les antécédents judiciaires.

- Antécédents de tentative de suicide :

Concernant les tentatives de suicide, 23,18 % des patients de l'échantillon étudié rapportent des antécédents de tentatives de suicide (TS), contre 76,82 % n'en présentant pas. Bien que ce taux demeure minoritaire, il reste néanmoins préoccupant, puisqu'il témoigne d'une vulnérabilité psychologique significative touchant près d'un quart des patients atteints de SCZ. Ces résultats soulignent l'importance d'un dépistage systématique des idées suicidaires dans cette population, ainsi que la nécessité d'une prise en charge psychothérapeutique adaptée.

Ces données sont cohérentes avec les résultats de Bouhlel et al. (2022), qui ont rapporté que 32 % des patients présentaient des tentatives de suicide [157].

Une autre étude tunisienne a quant à elle révélé que 13,7 % de sa population souffrant de SCZ avait réalisé au moins une tentative de suicide [158].

L'inverse, Seklaoui (2021) a rapporté un taux particulièrement élevé, indiquant que 70,9 % des sujets pris en charge dans son étude présentaient des antécédents de TS [141].

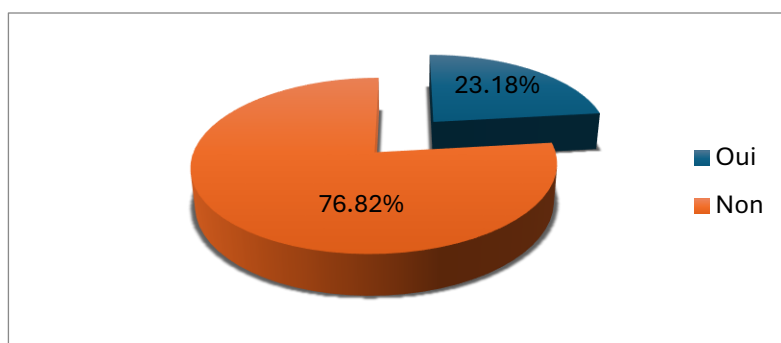


Figure 18 : répartition des patients selon les antécédents de TS.

Concernant les tentatives de suicide, le taux de 23,18 % observé dans l'échantillon reflète une vulnérabilité psychologique importante chez près d'un quart des participants. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette proportion. Tout d'abord, la présence de troubles psychiatriques tels que la dépression majeure, les troubles anxieux ou les troubles de la personnalité constitue un facteur de risque majeur [159]. De plus, une prédisposition génétique ou un antécédent familial de troubles mentaux ou de comportements suicidaires peut accroître la sensibilité à ces pensées [160]. L'instabilité du milieu familial, marquée par des conflits, de la négligence ou un manque de soutien émotionnel, joue également un rôle crucial [161]. Par ailleurs, l'usage de substances psychoactives peut altérer le jugement et intensifier les symptômes psychiatriques sous-jacents [162]. Enfin, l'exposition à des traumatismes précoces, l'isolement social ou le manque d'intégration affective et sociale sont autant de facteurs qui peuvent favoriser le passage à l'acte. Ces éléments mettent en évidence la nécessité d'un dépistage précoce et d'une prise en charge globale des facteurs biopsychosociaux associés au risque suicidaire [163].

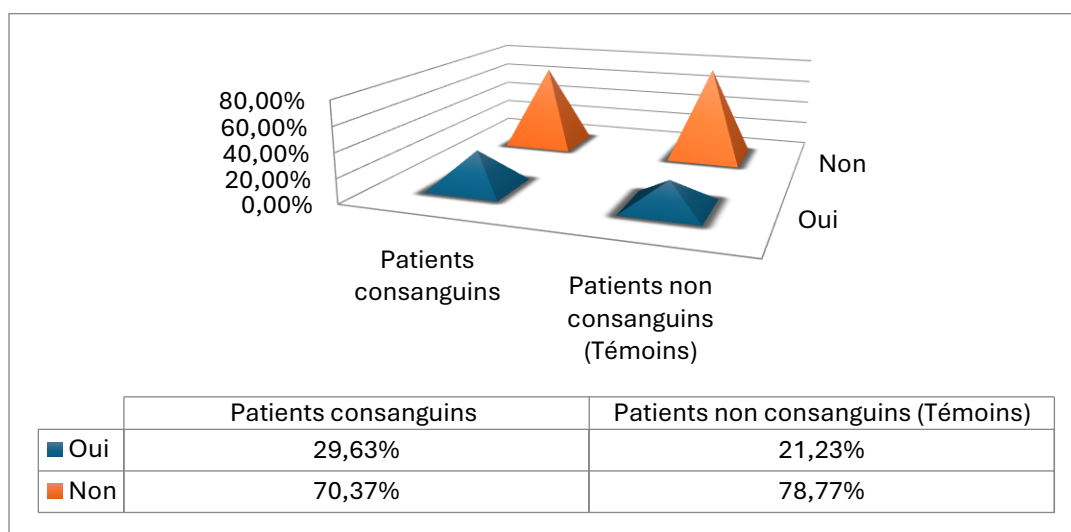


Figure 19 : comparaison entre les antécédents de TS chez les PC et PNC.

Concernant la répartition des tentatives de suicide selon la consanguinité, les données indiquent que 29,63 % des patients consanguins rapportent une tentative de suicide, contre 21,23 % chez les patients non consanguins. Cette différence, pourrait refléter l'influence de facteurs génétiques transmis au sein des familles consanguines, susceptibles d'augmenter la vulnérabilité psychologique ou de favoriser la survenue de troubles psychiatriques associés au risque suicidaire [160-164]. De plus, les contextes sociaux et culturels dans lesquels la consanguinité est fréquente peuvent parfois s'accompagner de stigmatisation, d'isolement social ou de limitation de l'accès aux soins, autant de facteurs pouvant exacerber la détresse mentale [165]. Cette observation renforce la nécessité de prendre en compte la dimension génétique et familiale dans l'évaluation du risque suicidaire, notamment dans les populations où la consanguinité est culturellement présente [166].

- Antécédents familiaux psychiatriques :

Parmi les 233 patients, 43,35 % des participants déclarent en avoir, contre 55,36 % qui n'en ont pas d'Antécédents Familiaux Psychiatriques AFP, tandis que 1,29 % des cas sont non précisés (figure 20). Ces résultats sont semblables à ceux d'une étude réalisée par Ratiba, en 2012 qui a trouvé qu'il présente des AFP dans presque un cas sur deux [167].

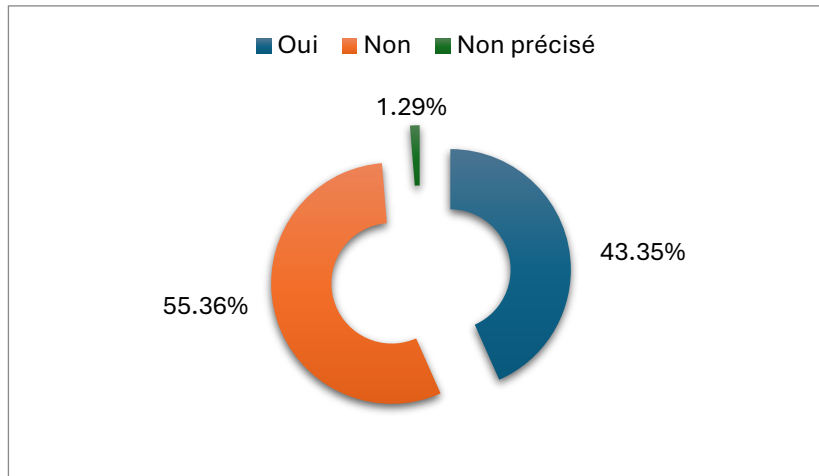


Figure 20 : répartition des patients selon les ATCD familiaux de maladies psychiatriques.

Ce taux relativement élevé d'AFP met en évidence l'importance du facteur familial dans la vulnérabilité aux troubles mentaux. En effet, de nombreuses études ont démontré que la présence de troubles psychiatriques chez les membres de la famille représente un facteur de risque significatif pour le développement de pathologies similaires, en raison de l'interaction

entre prédispositions génétiques et influences environnementales communes. Cette donnée souligne ainsi la nécessité d'inclure systématiquement l'anamnèse familiale dans l'évaluation psychiatrique, notamment pour le dépistage précoce et la prévention des troubles psychiques [66- 168-169].

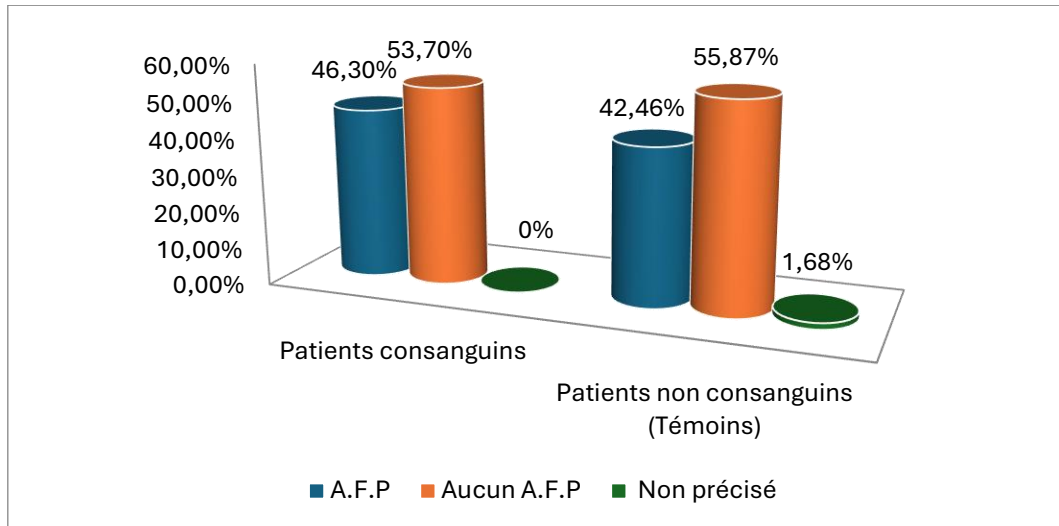


Figure 21 : la présence d'antécédents familiaux psychiatriques (AFP), entre PC et PNC.

La figure 21 compare la présence d'AFP, entre PC et PNC. On observe que 46,30 % des PC rapportent des AFP, contre 42,46 % chez les PNC. Bien que la différence ne soit pas très marquée, elle suggère une légère prédominance des troubles psychiatriques familiaux dans les cas de consanguinité. Cela pourrait s'expliquer par l'expression plus fréquente de certains facteurs génétiques récessifs dans les lignées consanguines, augmentant ainsi la vulnérabilité aux troubles mentaux. Par ailleurs, les familles consanguines peuvent partager des environnements socioéconomiques ou culturels spécifiques, parfois associés à une plus grande prévalence de troubles non diagnostiqués ou non pris en charge. Ces résultats appellent à une vigilance accrue lors de l'évaluation clinique des patients issus de mariages consanguins [164-169].

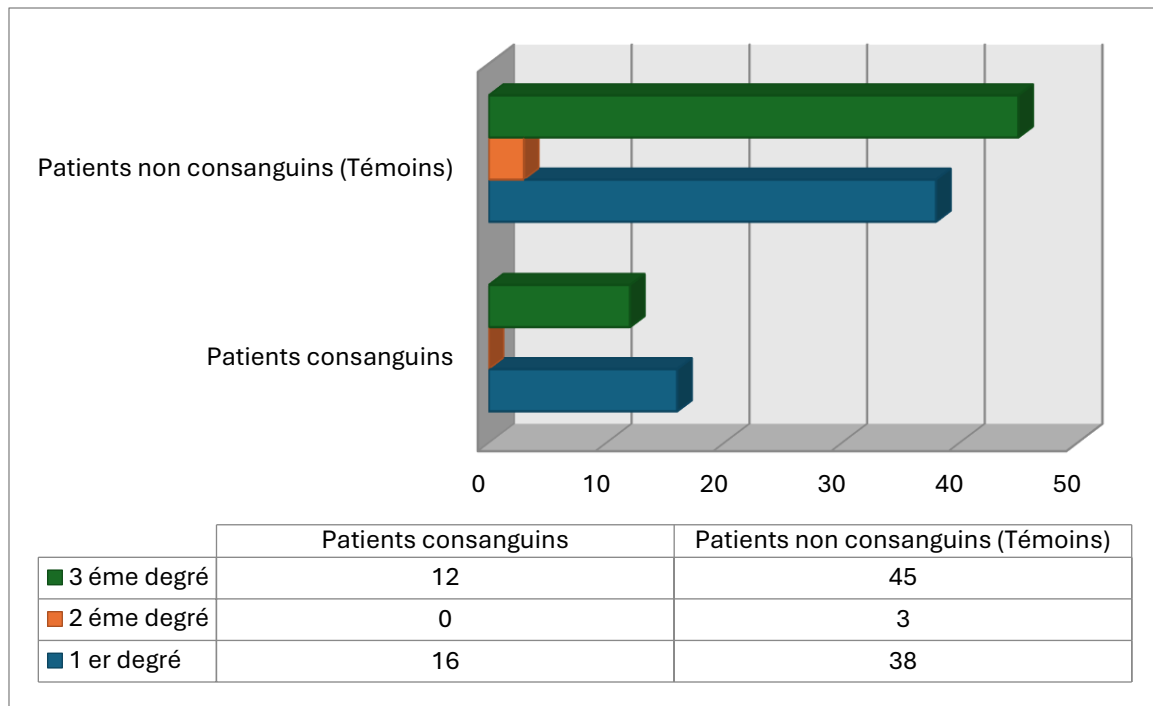


Figure 22 : répartition des antécédents psychiatriques familiaux selon le degré de parenté chez les PC et PNC.

La figure 22 présente la répartition des APF selon le degré de parenté chez les PC et PNC. Chez les PNC, 45,45 % des antécédents concernent les membres du troisième degré, 38,38 % du premier degré, et seulement 3,03 % du deuxième degré. En revanche, chez les PC, 47,06 % des antécédents relèvent du premier degré, contre 35,29 % pour le troisième degré, tandis qu'aucun antécédent n'est rapporté pour le deuxième degré (0 %). Ces résultats indiquent une forte concentration des troubles psychiatriques familiaux dans les degrés les plus proches, en particulier chez les patients consanguins, ce qui souligne le rôle potentiel des facteurs génétiques et du milieu familial partagé dans la transmission de la vulnérabilité psychique.

Par ailleurs, certaines études ont confirmé qu'un antécédent familial de premier degré de trouble psychotique tels que la SCZ, est associé à une plus grande sévérité des symptômes négatifs, mais cet effet ne s'observe que chez les sujets de sexe masculin [170].

1.4 Caractéristiques de la schizophrénie :

- Motifs d'hospitalisation :

Le tableau 10 met en évidence les principaux motifs d'hospitalisation psychiatrique chez les patients atteints de SCZ. Le refus de traitement constitue la cause la plus fréquente (52,79 %), suivi de l'agitation psychomotrice sévère (36,48 %), des hallucinations invalidantes (35,19 %)

et des troubles du comportement menaçant la sécurité (34,76 %). Les tentatives de suicide ne représentent que 12,02 %. Ces données traduisent la gravité du tableau clinique et la faible adhésion au traitement, qui est un problème courant dans la SCZ en raison d'un manque de conscience de la maladie (anosognosie) [171]. Les troubles du comportement et les symptômes productifs (hallucinations, agitation) représentent également des urgences psychiatriques fréquentes nécessitant une hospitalisation [172-173].

Tableau 10 : répartition des patients selon les motifs d'hospitalisation.

Motifs d'hospitalisation	Nombre	%
Agitation psychomotrice sévère	85	36,48
Hallucinations invalidantes	82	35,19
Tentative de suicide	28	12,02
Refus de traitement	123	52,79
Troubles du comportement menaçant la sécurité	81	34,76

- Nombre d'hospitalisations psychiatriques :

La répartition graphique du nombre d'hospitalisation, montre que 72,96 % des patients ont été hospitalisés à plusieurs reprises, contre 27,03 % qui n'ont connu qu'une seule hospitalisation ou aucune (figure 23). Ce taux élevé d'hospitalisations répétées reflète la chronicité de la SCZ et la difficulté de stabiliser durablement les patients, en particulier en cas de mauvaise observance thérapeutique ou de rechutes fréquentes. Il souligne l'importance du suivi post-hospitalier et de l'accompagnement psychosocial pour réduire le taux de réadmission[174-175]

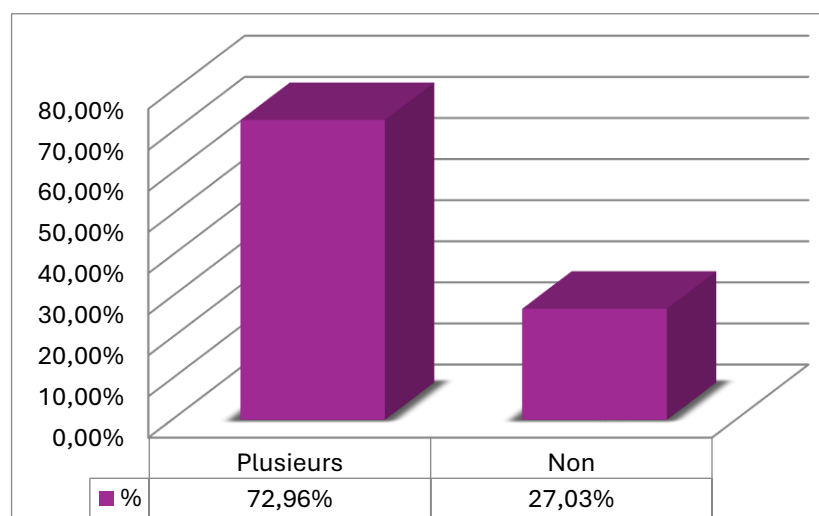


Figure 23 : répartition des patients selon le nombre d'hospitalisations psychiatriques.

La figure 24 illustre la répartition du nombre d'hospitalisations entre les patients issus de mariages consanguins et ceux issus de mariages non consanguins. On observe que :

Parmi les patients non consanguins, une proportion élevée (78,21 %) a été hospitalisée à plusieurs reprises, contre seulement 21,79 % ayant eu une seule hospitalisation. À l'inverse, chez les patients consanguins, 44,44 % ont connu plusieurs hospitalisations, tandis que 55,56 % n'en ont eu qu'une seule.

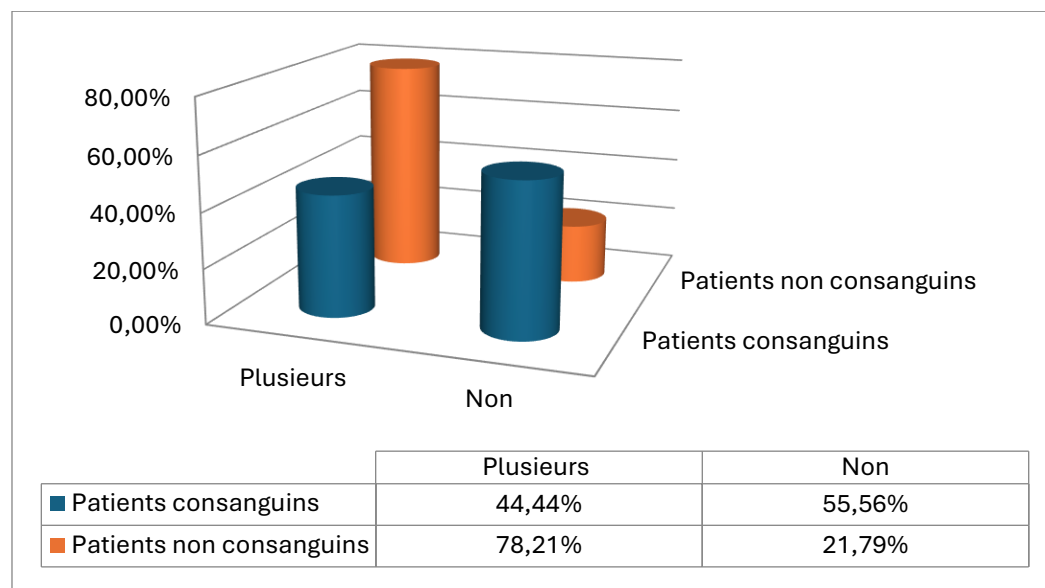


Figure 24 : répartition selon le nombre d'hospitalisations entre les PC et PNC.

Ces résultats suggèrent que les patients non consanguins sont plus susceptibles de subir des hospitalisations répétées. Cela pourrait traduire une sévérité accrue des troubles psychiatriques, une réponse thérapeutique moins efficace ou encore des facteurs sociaux influant sur l'observance du traitement et le suivi médical.

En revanche, la fréquence relativement plus faible d'hospitalisations multiples chez les patients consanguins pourrait s'expliquer par une moindre gravité des symptômes, ou éventuellement par des réticences culturelles ou familiales vis-à-vis des hospitalisations répétées, ce qui mérite une analyse contextuelle approfondie. Ainsi, ces données mettent en évidence l'intérêt d'évaluer l'histoire des hospitalisations comme un indicateur important de l'évolution et de la stabilité des troubles psychiatriques, tout en soulignant les différences cliniques et sociales potentielles entre les deux groupes de patients [176].

- Âge du début :

La majorité des cas (54,5 %) apparaissent dans la tranche d'âge [20–29 ans], suivie de la tranche [10–19 ans] avec 53 cas, puis une diminution progressive au-delà de 30 ans. L'estimation du moyen d'âge de début est de 25,06 ans, ce qui confirme que l'apparition des symptômes survient le plus souvent en début d'âge adulte (figure 25).

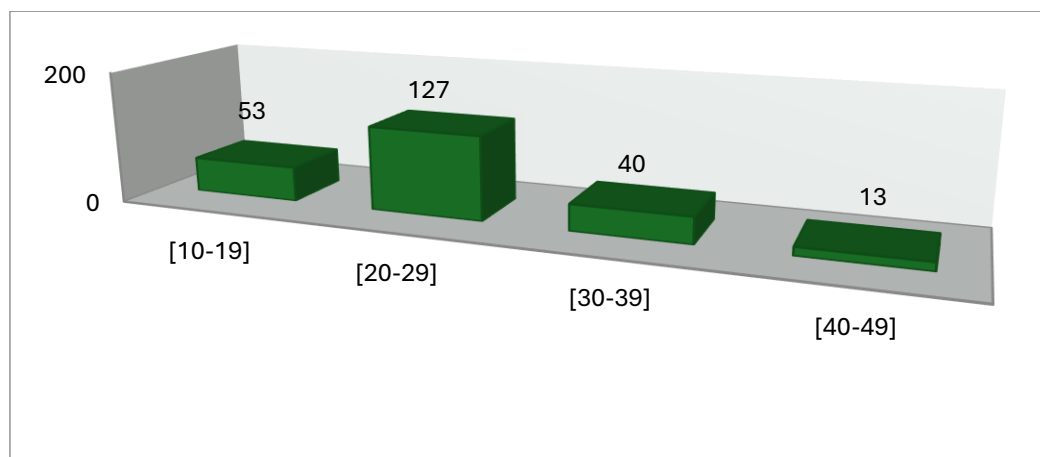


Figure 25 : répartition des patients selon l'âge du début de la maladie.

La comparaison entre les PC et NC révèle que les PC présentent une proportion plus élevée de débuts précoces dans la tranche [10–19 ans] (29,63 %) par rapport aux PNC (20,67 %). Cette différence suggère un rôle amplifié de la vulnérabilité génétique chez les sujets issus de mariages consanguins, en lien avec une expression plus précoce de la maladie. Cependant, dans les deux groupes, la tranche [20–29 ans] demeure la période la plus critique, représentant 50 % des cas chez les consanguins et 55,87 % chez les témoins, ce qui reste cohérent avec les données de la littérature (figure 26).

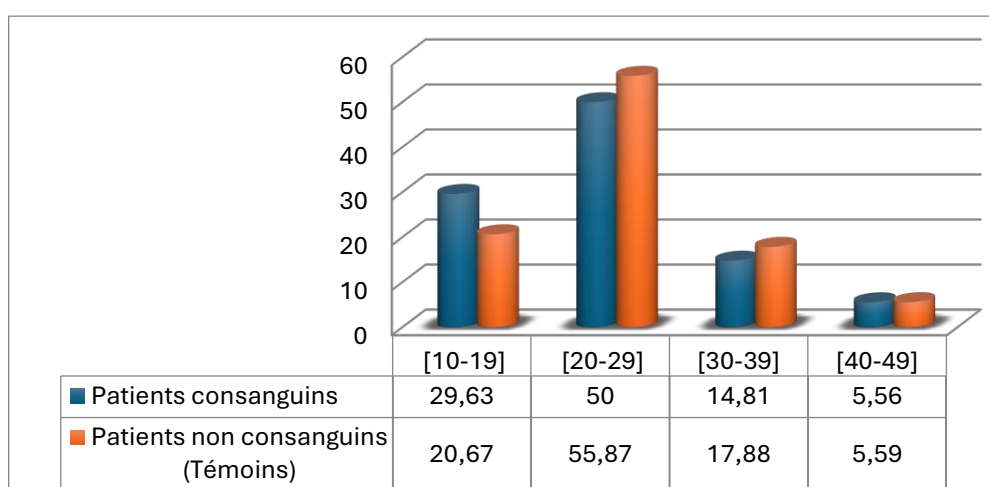


Figure 26 : répartition des PC et PNC selon l'âge de début.

- Réponse au traitement :

En ce qui concerne la réponse des patients au traitement, les dossiers médicaux ne contenaient pas suffisamment de détails permettant d'évaluer précisément l'effet des médicaments. Seuls les noms des antipsychotiques administrés, et dans certains cas les posologies, y étaient mentionnés.

Par ailleurs, une classification des patients en fonction de la qualité de la prise en charge a été réalisée sur la base de leur sortie ou de leur maintien en hospitalisation. Parmi les 233 patients inclus dans l'étude, la majorité n'était pas hospitalisés durant la période de stage. Il convient toutefois de souligner qu'une minorité de ces patients non hospitalisés ont quitté l'établissement sans autorisation médicale, ce qui rend difficile l'évaluation rigoureuse de leur évolution clinique.

Ce classement repose essentiellement sur le statut d'hospitalisation : les patients non hospitalisés ont été considérés comme présentant une bonne réponse au traitement, tandis que les patients hospitalisés ont été classés comme ayant une réponse thérapeutique défavorable. Il est toutefois important de noter que cette méthode de classification demeure limitée, en raison de l'absence de données cliniques détaillées dans les dossiers médicaux.

- Symptomatologie :

En ce qui concerne la symptomatologie des patients, la majorité des dossiers médicaux ne mentionnent pas les symptômes négatifs de type retrait, ceux-ci étant souvent absents ou négligés. En effet, dans la plupart des cas, l'hospitalisation est motivée par la présence de symptômes positifs représentant un danger pour l'entourage du patient.

Parmi ces manifestations cliniques jugées sévères, on retrouve notamment : un épisode psychotique aigu, une décompensation schizophrénique, une agitation psychomotrice sévère, des hallucinations invalidantes, un refus de traitement accompagné d'une aggravation des symptômes, ainsi que des troubles du comportement menaçant la sécurité.

- Ces résultats confirment l'influence combinée des facteurs génétiques (notamment en cas de consanguinité) et des facteurs environnementaux (stress psychosocial, adolescence, début de vie active) dans la survenue de la SCZ à un âge typiquement jeune.

2. Etude moléculaire

Dans cette partie de l'étude, nous avons mené une étude cas-témoins incluant des patients atteints de schizophrénie et des individus sains, dans le but d'évaluer l'association entre le polymorphisme rs4646994 du gène *ACE* et le risque de développer la schizophrénie. Ce travail visait également à constituer une banque d'ADN en vue de recherches ultérieures. Notre cohorte est composée de 38 patients pour lesquels des prélèvements sanguins ont été réalisés. Le tableau 11 présente les principales caractéristiques de cette population d'étude.

Tableau 11:Description des patients de l'étude moléculaire.

Paramètres	Patients	Consanguins	Non consanguins
-Sexe			
Homme	26 (68.42)	06 (75)	20 (66.67)
Femme	12 (31.58)	02 (25)	10 (33.33)
-Antécédents toxiques			
Oui	24 (63.16)	05 (62.5)	19 (63.33)
Non	14 (36.84)	03 (37.5)	11 (36.67)
-Age moyen	39.2	31.7	34.1
-Antécédents familiaux psychiatriques			
Oui	22 (57.89)	06 (75)	16 (53.33)
Non	16 (42.11)	02 (25)	14 (46.67)
Non précisé	00 (00)	00 (00)	00 (00)
Total	38 (100)	08 (100)	30 (100)

Le génotypage du SNP rs4646994 du gène *ACE*:

Sur un total de 38 échantillons sanguins prélevés chez des patients atteints de SCZ, l'extraction de l'ADN a été réussie dans 33 cas, soit un taux de réussite de 86,8 %. En revanche, aucune « pelote d'ADN » n'a été observée dans les cinq échantillons restants, ce qui indique un échec total de l'extraction. Cet échec pourrait être attribué à plusieurs facteurs techniques, notamment la dégradation de l'échantillon (hémolyse, faible nombre de leucocytes), des conditions de

conservation inadéquates (stockage prolongé à 4 °C ou cycles répétés de congélation-décongélation), ainsi que des erreurs dans les étapes du protocole telles qu'une lyse insuffisante ou un lavage inapproprié, pouvant conduire à l'absence totale d'ADN récupéré.

Par ailleurs, quatre réactions de PCR ont été réalisées sur des échantillons sélectionnés (deux issus de patients consanguins et deux non consanguins), mais aucun produit d'amplification n'a été détecté, y compris pour le témoin positif, ce qui suggère un échec généralisé du protocole. Ce dysfonctionnement semble principalement lié à la préparation du mélange réactionnel (master mix), comme l'oubli ou la mauvaise distribution de certains composants essentiels (amorces, enzyme Taq), une concentration inadéquate en ions $MgCl_2$, ou une perte d'activité de la Taq polymérase suite à une mauvaise conservation. Il est également possible que la température d'hybridation (annealing) ait été mal ajustée, compromettant ainsi l'efficacité de l'amplification. Par conséquent, l'échec observé semble davantage lié au protocole technique qu'à la qualité de l'ADN extrait. (Figure 27)

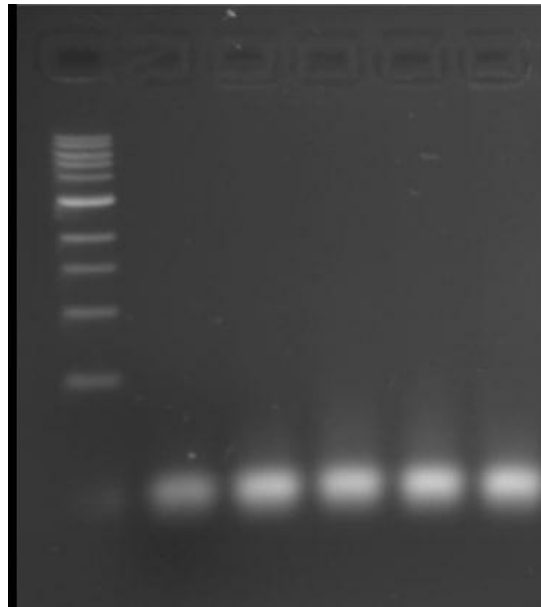


Figure 27 : migration sur gel d agarose de notre PCR.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Notre étude, qui constitue à notre connaissance la première de ce type en Algérie et même à l'échelle maghrébine, est une recherche épidémiologique génétique visant à mieux comprendre l'implication des facteurs génétiques dans la SCZ, en particulier la consanguinité et certains polymorphismes génétiques, notamment celui du gène *ACE*. Elle s'intéresse également aux profils sociodémographiques et cliniques des patients atteints, suivis au CHS de Djebel El Ouehch à Constantine.

En plus de l'approche descriptive, nous avons mené une étude comparative entre deux groupes de patients schizophrènes : l'un issu de mariages consanguins et l'autre non consanguin, dans le but d'évaluer l'impact de la consanguinité sur l'expression clinique de la maladie et la réponse au traitement. Enfin, un volet moléculaire de l'étude porte sur l'analyse du polymorphisme rs4646994 du gène *ACE*, afin d'explorer son rôle potentiel dans la survenue de la SCZ.

Notre étude a porté sur un échantillon de 233 patients atteints de schizophrénie. Dans cette population, nous avons observé une prédominance masculine, avec un sex-ratio hommes/femmes de 1,47. 33,04 % sont nés en automne. Par ailleurs, 68 % des patients étaient célibataires et 10 % divorcés. Le niveau d'instruction le plus représenté correspond au niveau moyen, atteint juste avant l'apparition des premiers symptômes. De plus, 65,66 % des participants étaient sans emploi au moment de l'enquête.

Sur le plan clinique, 55 % des patients présentaient des habitudes toxiques, dominées par la consommation de tabac (66,52 %). Des antécédents judiciaires ont été rapportés chez 13 % des sujets, et des tentatives de suicide chez 23,18 %. Concernant les antécédents familiaux de maladies psychiatriques, 43,35 % des patients en rapportaient, dont 45,45 % au premier degré et 38,38 % au deuxième degré. En outre, 72 % des patients avaient connu plusieurs hospitalisations, le plus souvent en lien avec une réponse insuffisante au traitement ou des rechutes. L'âge de début de la maladie se situait majoritairement entre 20 et 29 ans, représentant 54 % des cas.

L'ensemble de ces résultats est en accord avec les données issues d'autres études réalisées en Algérie ou à l'échelle internationale, ce qui renforce leur validité et souligne les caractéristiques communes de la SCZ à travers différents contextes culturels et géographiques.

Du point de vue de la consanguinité, 54 patients de notre échantillon étaient issus de mariages consanguins, contre 179 provenant de mariages non consanguins. En comparant les deux

groupes (patient consanguins PC et patients non-consanguins PNC), aucune différence majeure n'a été observée pour la majorité des paramètres étudiés. Toutefois, certaines tendances méritent d'être soulignées.

Une légère augmentation du taux de tentatives de suicide a été notée chez les patients issus de mariages consanguins (23,18 %) par rapport aux non consanguins (21,23 %). Concernant les antécédents familiaux de troubles psychiatriques, ceux-ci étaient présents chez 46 % des patients consanguins, dont 47,06 % concernaient des apparentés du premier degré, contre 35,29 % chez les non consanguins.

Une différence marquée a été observée au niveau du nombre d'hospitalisations répétées : 78,21 % chez les patients consanguins contre 35,29 % chez les non consanguins. Par ailleurs, l'âge de début de la maladie semblait plus précoce chez les patients consanguins : 29 % d'entre eux ont présenté les premiers signes entre 10 et 19 ans, contre 20 % chez les non consanguins.

Malheureusement, en l'absence de données comparatives issues d'autres études similaires, il est difficile d'interpréter ces résultats dans un contexte plus large. Un élargissement de la cohorte ainsi que l'application d'analyses statistiques appropriées sont nécessaires pour évaluer la significativité de ces différences et confirmer ou infirmer les tendances observées.

Concernant le volet moléculaire, nous avons pu constituer une banque d'ADN comprenant 33 échantillons de patients atteints de SCZ. Toutefois, l'analyse de l'association entre le polymorphisme SNP du gène *ACE* et l'apparition de la SCZ n'a pas pu être réalisée en raison de l'échec de la réaction PCR.

Ces résultats, bien que préliminaires, suggèrent que la consanguinité pourrait avoir un impact sur certaines caractéristiques cliniques de la SCZ. Elle semble notamment associée à une fréquence plus élevée d'hospitalisations, à un âge de début plus précoce de la maladie et à une présence accrue d'antécédents familiaux psychiatriques. Ces observations renforcent l'hypothèse d'un rôle potentiel de la consanguinité dans la sévérité ou la vulnérabilité à la SCZ.

Limites et perspectives :

Cependant, cette étude présente plusieurs limites :

- La représentativité de l'échantillon est limitée, l'hôpital ayant principalement pris en charge des cas sévères ou avancés, ce qui peut biaiser les résultats et ne pas refléter la diversité des profils cliniques.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

- Les archives du CHS psychiatrique ne sont pas classées selon la date ni selon le type de pathologie, ce qui a considérablement allongé le temps nécessaire au tri et à l'exploitation des dossiers médicaux.
- Certains patients étaient dans un état critique avec des comportements violents ou non coopératifs, compliquant la collecte d'informations.
- L'évaluation de la réponse au traitement n'a pas pu être standardisée, en raison de données cliniques incomplètes dans plusieurs dossiers.

Pour dépasser ces limites, plusieurs pistes de recherche sont envisageables :

- Réaliser des études cas-témoins plus larges afin d'identifier des polymorphismes génétiques spécifiques et d'évaluer leur association avec la SCZ.
- Intégrer des analyses moléculaires et neurobiologiques complémentaires aux données cliniques et épidémiologiques pour approfondir la compréhension des mécanismes de la maladie.
- Étendre la recherche à d'autres structures psychiatriques, incluant des formes moins sévères, pour obtenir une vision plus représentative.

REFERENCES

- (1).Malaspina, D., Corcoran, C., Fahim, C., Berman, A., Harkavy-Friedman, J., Yale, S., et al. (2002). Paternalage and sporadicschizophrenia : Evidence for de novo mutations. *American Journal of MedicalGenetics*, 114(3), 299–303.
- (2).Tamminga, C. A., &Medoff, D. R. (2000). The biology of schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2(4), 339–348.
- (3).Speranza, M. (2006). *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*. Elsevier.
- (4).Weyeneth, M. (2004). In E. de Perrot (Ed.), *Psychiatrie et psychothérapie : Une approche psychoanalytique* (71–101). De Boeck Supérieur.
- (5).Demily, C., & Thibaut, F. (2005). Will geneticsallow for the differentiation of schizophrenia and maniac-depressivpsychosis ?*L'Encephale*, 31(2), 23–27.
- (6). 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.
- (7). Gogos, J. A., & Gerber, D. J. (2006). Schizophreniasusceptibilitygenes : Emergence of positional candidates and future directions. *Trends in Pharmacological Sciences*, 27(4), 226–233.
- (8).Henrion, D., Benessiano, J., et al. (1997). In vitro modulation of a resistanceartery diameter by the tissue renin-angiotensin system of a large donorartery. *Circulation Research*, 80(2), 189–195.
- (9).Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal braindevelopment for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44(7), 660–669.
- (10).Miyamoto, S., LaMantia, A. S., Duncan, G. E., Sullivan, P., Gilmore, J. H., & Lieberman, J. A. (2003). Recentadvances in the neurobiology of schizophrenia. *Molecular Interventions*, 3(1), 27–39.
- (11). Jönsson, E. G., Sillén, A., Vares, M., Ekholm, B., Terenius, L., &Sedvall, G. C. (2003). Dopamine D2 receptorgene Ser311Cys variant and schizophrenia : Association study and meta-analysis. *American Journal of MedicalGenetics Part B :NeuropsychiatricGenetics*, 119B(1), 28–34
- (12). Hui, L., Wu, J. Q., Zhang, X., Lv, J., Du, W. L., Kou, C. G., et al. (2014). Association between the angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletionpolymorphism and first-episode patients withschizophrenia in a Chinese Han population. *HumanPsychopharmacology : Clinical and Experimental*, 29(3), 274–279.
- (13). Cubells, J. F., van Kammen, D. P., Kelley, M. E., Anderson, G. M., O'Connor, D. T., Price, L. H., et al. (1998). Dopamine beta-hydroxylase :Twopolymorphisms in linkage disequilibrium at the structural gene DBH associatewithbiochemicalphenotypic variation. *HumanGenetics*, 102(5), 533–540.
- (14). McKinley, M. J., Allen, A. M., et al. (2003). The brainrenin–angiotensin system: Location and physiologicalroles. *International Journal of Biochemistry&CellBiology*, 35(6), 901–918.
- (15). Aishah, A., Ramachandran, V., Patimah, I., Lim, C. T. S., &SriKumar, C. (2015). Analysis of insertion/deletionpolymorphisms of the angiotensin-converting enzyme gene in Malaysian end-stage renal disease patients. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 16(4), 1337–1343.
- (16). Brigitte, R., Christine, H., Francois, A., Franmois, C., Pierre, C., & Florent, S. (1990). Insertion/deletionpolymorphism in the angiotensin I converting enzyme accounting for half the variance of serum enzyme levels. *The Journal of Clinical Investigation*, 86, 1343–1346.
- (17). Abdelilah, L. (2006). Étude des facteurs métaboliques et polymorphismes génétiques prédisposant à la survenue de l'athérosclérose coronaire (Thèse de doctorat, Université Mohamed V-Agdal, Maroc), 46. Spécialité : Biochimie.

- (18). Diall, A. A. (2011). Étude des aspects pharmaco-épidémiologiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion au CHU du Point G (Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Bamako). Bamako : Université de Bamako, 98 p.
- (19). Bleuler, E. (1911). Dementia praecox, oder Gruppe der Schizophrenien [Internet]. Leipzig : Deuticke ; 420 p.
- (20). van Os, J., & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *The Lancet*, 374(9690), 635–645.
- (21). Tamminga, C. (2022). Schizophrénie. Le Manuel MSD. <https://www.msdmanuals.com>
- (22). Franck, N. (2021). Schizophrénie et autres troubles psychotiques. In *Manuel de psychiatrie* (257). Elsevier Masson.
- (23). Thibaut, F. (2007). Données génétiques de la schizophrénie. *EMC Psychiatrie*, 4(3), 1–11.
- (24). Rossant-Lumbroso, J., & Rossant, L. (2023). La schizophrénie : des symptômes au traitement. Doctissimo.
- (25). Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, « just the facts » 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research*, 110(1-3), 1-23 <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.005>
- (26). McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., & Chant, D. (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia : The distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine*, 2(1), 13.
- (27). McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., & Chant, D. (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia : The distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine*, 2(1), 14.
- [28]. Delile, J.-M. (2022). Cannabis et schizophrénie. *Psychotropes*, 28(1), 135–142. <https://doi.org/10.3917/psyt.281.0135> <https://doi.org/10.3917/psyt.281.0135>
- (29). Franck, N. (2013). Clinique de la schizophrénie. *EMC – Psychiatrie*, 10(1), 1-12. [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1072\(12\)59577-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1072(12)59577-5).
- (30). Llorca, P.-M. (2004). La schizophrénie. *Encyclopédie Orphanet*, 2.
- (31). Vandamme, M.-J. (2009). Schizophrénie et violence : facteurs cliniques, infracliniques et sociaux. *Annales Médico-Psychologiques*, 167, 629-637.
- (32). Association Américaine de Psychiatrie. (2015). *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (5^e éd.). Elsevier Masson.
- (33). Hadjlakehal, R. (2012). La schizophrénie : Mieux comprendre la maladie. *Sciences de l'Homme et de la Société*, 1. <https://revue.umc.edu.dz/index.php/h/article/view/6>
- (34). Bernardin, F. (2019). Exploration du traitement de l'information visuelle au stade précoce et intégratif chez les patients souffrant de schizophrénie avec hallucinations visuelles [Thèse de doctorat, Université de Lorraine]. HAL Archives Ouvertes. <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-02327952>
- (35). Fariba, K. A., & Fawzy, F. (2022). Delusions. Dans *StatPearls*. StatPearls Publishing. Récupéré de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563175/>
- (36). Bailly, D., Viellard, M., Duverger, H., & Rufo, M. (2003). Un diagnostic méconnu : la schizophrénie chez l'enfant [An unrecognized diagnosis : schizophrenia in childhood]. *Annales Médico-Psychologiques*, 161, 652–659. [https://doi.org/10.1016/S0003-4487\(03\)00091-6](https://doi.org/10.1016/S0003-4487(03)00091-6)
- (37). Roy, M.-A., & Devriendt, X. (1994). Symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie : Une mise à jour. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 39(7). <https://doi.org/10.1177/070674379403900704>

- (38). Mach, C., & Dollfus, S. (2016). Symptômes négatifs de la schizophrénie : une revue des instruments d'évaluation. *L'Encéphale*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2015.12.020>
- (39). Ma-schizophrenie.com. (n.d.). Signes cliniques de la schizophrénie. <https://www.ma-schizophrenie.com/schizophrenie/signes-cliniques/>
- (40). Vidal. (2018). Les symptômes de la schizophrénie. VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/schizophrenie-psychoses/symptomes.html>
- (41). Franck, N. (2013). Clinique de la schizophrénie. *EMC-Psychiatrie*, 10(1), 1–16. [https://doi.org/10.1016/S0246-1072\(12\)59577-5](https://doi.org/10.1016/S0246-1072(12)59577-5)
- (42). Franck, N., & Thibaut, F. (2005). Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. *EMC (Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie*, 37-860-B-10. [https://doi.org/10.1016/S1155-1704\(06\)71109-4](https://doi.org/10.1016/S1155-1704(06)71109-4)
- (43). Franck, N., & Thibaut, F. (2005). Modalités d'utilisation des neuroleptiques. *EMC-Psychiatrie*, 2(4), 300-339.
- (44). Kamal, W. (2018). La schizophrénie ou la psychose. L'Institut Arabe d'Édition et de Diffusion. <https://www.noor-book.com/>
- (45). Morrison, A. P., Turkington, D., Pyle, M., Spencer, H., Brabban, A., Dunn, G., et al. (2014). Cognitive therapy for people with schizophrenia spectrum disorders not taking antipsychotic drugs : A single-blind randomised controlled trial. *The Lancet*, 383(9926), 1395–1403. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62246-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62246-1)
- (46). Lorca, P. M. (2025). Hypothèses étiopathogéniques et physiopathologiques de la schizophrénie. *Encyclopaedia Universalis*. <https://www.universalis.fr/encyclopedia/troubles-schizophreniques/7-hypotheses-et-iopathogeniques-et-physiopathologiques-de-la-schizophrenie>
- (47). SBA-Médecine. (s.d.). Étiopathogénie de la schizophrénie. Consulté le 26 mars 2025, à l'adresse <https://www.sba-medecine.com/t1114-et-iopathogenie-de-la-Schizophrenie>
- (48). Brian, N., & Andréa, S. (2020). Prévention et prise en charge du diabète de type 2 chez les patients souffrant de schizophrénie traités par antipsychotiques de seconde génération (Thèse de doctorat en médecine, Université de Bordeaux). <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02498525>
- (49). Szöke, A. (2013). Epidemiology of schizophrenic disorders , genetic and environmental risk factors. *La revue du praticien*. 63(3) . 1-5.
- (50). Vilain, J., Galliot, A.-M., Durand-Roger, J., Leboyer, M., Lorca, P.-M., Schürhoff, F., & Szöke, A. (2011). Les facteurs de risque environnementaux de la schizophrénie. *L'Encéphale*.
- (51). Brown, A. S., Begg, M. D., Gravenstein, S., Schaefer, C. A., Wyatt, R. J., Bresnahan, M., & Susser, E. S. (2004). Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 61(8), 774–780. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.8.774>
- (52). Buka, S. L., Tsuang, M. T., Torrey, E. F., Klebanoff, M. A., & Wilder, D. (2001). Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Archives of General Psychiatry*, 58(11), 1032–1037.
- (53). Vandendriessche, F., Lecompte, D., De Hert, M., Hulselmans, J., Mertens, C., & al. (2010). Le rôle des facteurs environnementaux dans l'apparition de la psychose schizophrénique. *Supplément à Neurone*.
- (54). Glover, V. (1997). Maternal stress or anxiety in pregnancy and emotional development of the child. *The British Journal of Psychiatry*, 171(6), 105–106.

- (55). Van Os, J., & Selten, J. P. (1998). Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia : The May 1940 invasion of The Netherlands. *The British Journal of Psychiatry*, 172(4), 324–326. <https://doi.org/10.1192/bjp.172.4.324>
- (56). Khashan, A. S., Abel, K. M., McNamee, R., Pedersen, M. G., Webb, R. T., Baker, P. N., Kenny, L. C., & Mortensen, P. B. (2008). High risk of offspring schizophrenia following antenatal exposure to severe adverse life events. *Archives of General Psychiatry*, 65(2), 146–152.
- (57). Susser, E., Neugebauer, R., Hoek, H. W., Brown, A. S., Lin, S., Labovitz, D., & Gorman, J. M. (1996). Schizophrenia after prenatal famine : Further evidence. *Archives of General Psychiatry*, 53(1), 25–31.
- (58). Morgan, C., & Fisher, H. (2007). Environment and schizophrenia : Environmental factors in schizophrenia—Childhood trauma : A critical review. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 3–10. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl001>
- (59). Kelly, B. D., O’Callaghan, E., Waddington, J. L., Feeney, L., Browne, S., Scully, P. J., Clarke, M., & Kinsella, A. (2010). Schizophrenia and the city : A review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. *Schizophrenia Research*, 116(1), 75–89.
- (60). Krabbendam, L., & Van Os, J. (2005). Schizophrenia and urbanicity : A major environmental influence—Conditional on genetic risk. *Schizophrenia Bulletin*, 31(4), 795–799.
- (61). Toriello, H. V., & Meck, J. M. (2008). Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age. *Genetics in Medicine*, 10(6), 457–460. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31817c3066>
- (62). Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J., & Murray, R. M. (2004). Causal association between cannabis and psychosis : Examination of the evidence. *The British Journal of Psychiatry*, 184, 110–112. <https://doi.org/10.1192/bjp.184.2.110>
- (63). Moore, T. H. M., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R. E., Jones, P. B., Burke, M., & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes : A systematic review. *The Lancet*, 370(9584), 319–328.
- (64). Chaumette, B., Kebir, O., & Krebs, M.-O. (2017). Génétique et épigénétique de la schizophrénie et des psychoses. *Biologie Aujourd’hui*, 211(1), 69–82.
- (65). Gottesman, I. I., & Shields, J. (1972). *Schizophrenia and genetics : A twin study advantage point*. New York : Academic Press.
- (66). Gottesman, I. I. (1991). *Schizophrenia genesis : The origins of madness*. New York : W.H. Freeman and Company.
- (67). Malafosse, A. (2000). Génétique et psychiatrie : aspects scientifiques et éthiques. In Paris, P. (Ed.), *La psychiatrie biologique*, 135–160. Paris : Masson.
- (68). Kety, S. S., Rosenthal, D., Wender, P. H., Schulsinger, F., & Jacobsen, B. (1975). Mental illness in the biological and adoptive families of adopted individuals who have become schizophrenic : A preliminary report based on psychiatric interviews. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Psychopathological Association*, 63, 147–165.
- (69). Kety, S. S., Wender, P. H., Jacobsen, B., Ingraham, L. J., Jansson, L., Faber, B., & Kinney, D. K. (1994). Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. *Archives of General Psychiatry*, 51(6), 442–455.
- (70). Rivollier, F., Lotersztajn, L., Chaumette, B., Krebs, M.-O., & Kebir, O. (2014). Hypothèse épigénétique de la schizophrénie : revue de la littérature [Epigenetics of schizophrenia : A review]. *L’Encéphale*, 40(5), 380–386. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2014.06.005>

- (71). Sullivan, P. F., Daly, M. J., & O'Donovan, M. (2012). Genetic architectures of psychiatric disorders : The emerging picture and its implications. *Nature Reviews Genetics*, 13(8), 537–551. <https://doi.org/10.1038/nrg3240>
- (72). Maziade, M., Mérette, C., Chagnon, Y. C., & Roy, M.-A. (2003). Génétique de la schizophrénie et de la maladie bipolaire. *Médecine/Sciences*, 19(10), 960–966.
- (73). Bauché, S. (2002). Contribution à la recherche de vulnérabilité à la schizophrénie : étude de régions et de gènes candidats [Mémoire de diplôme, École Pratique des Hautes Études]. HAL. <https://ephe.hal.science/hal-01367133v1>
- (74). Maziade, M., Roy, M.-A., Rouillard, É., Bissonnette, L., Fournier, J.-P., Roy, A., Garneau, Y., Montgrain, N., Potvin, A., Cliche, D., Dion, C., Wallot, H., Fournier, A., Nicole, L., Lavallée, J.-C., & Mérette, C. (2001). A search for specific and common susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder : A linkage study in 13 target chromosomes. *Molecular Psychiatry*, 6(6), 684–693. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000928>
- (75). Joo, E.-J., Lee, J. H., Cannon, T. D., & Price, R. A. (1999). Possible association between schizophrenia and a CAG repeat polymorphism in the spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) gene on human chromosome 6p23. *Psychiatric Genetics*, 9(1), 7–11.
- (76). Goëb, J.-L. (2004). Actualités concernant la génétique des troubles schizophréniques. *Annales Médico-Psychologiques*, 162(7–8), 514–522. [https://doi.org/10.1016/S0003-4487\(04\)00113-1](https://doi.org/10.1016/S0003-4487(04)00113-1)
- (77). Campion, D. (2016). Génétique de la schizophrénie : Le complément, facteur de risque ? *médecine/sciences*, 32(6-7), 556–557. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163206009>
- (78). Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- (79). Insel, T. R. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010 ;468(7321) :187–193. Doi :10.1038/nature09552.
- (80). Morange, M. (2005). Quelle place pour l'épigénétique ? *Médecine/Sciences*, 21(4), 367–369. <https://doi.org/10.1051/medsci/2005214367>
- (81). Dion, C., Laberthonnière, C., Magdinier, F. (2023). Épigénétique, principes et exemples d'applications. *La Revue de Médecine Interne*, 44(11), 594–601. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2023.07.003>
- (82). Junien, C. (2011). Les déterminants précoces de la santé et des maladies : épigénétique et environnement. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 195(3), 511–527. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)34473-0](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)34473-0)
- (83). Gluckman, P. D., & Hanson, M. A. (2004). The fetal matrix : Evolution, development and disease. Cambridge University Press.
- (84). Lumey, L. H., Stein, A. D., Susser, E., et al. (2007). Cohort profile : The Dutch Hunger Winter families study. *International Journal of Epidemiology*, 36(6), 1196–1204.
- (85). Qu, M., Tang, F., Yue, W., Ruan, Y., Lu, T., Liu, Z., Zhang, H., Han, Y., Zhang, D., Wang, F., & Zhang, D. (2007). Positive association of the Disrupted-in-Schizophrenia-1 gene (DISC1) with schizophrenia in the Chinese Han population. *American Journal of Medical Genetics Part B : Neuropsychiatric Genetics*, 144B(2), 266–270. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30322>
- (86). Jaaro-Peled, H. (2009). Gene models of schizophrenia : DISC1 mouse models. In A. Sawa (Ed.), *Progress in Brain Research*, 179, 75–86. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(09\)17909-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(09)17909-8)

- (87). Blackwood, D. H. R., Muir, W. J. (2004). Clinical phenotypes associated with DISC1, a candidate gene for schizophrenia. *Neurotoxicity Research*, 6(1), 35–42. [10.1007/BF03033294](https://doi.org/10.1007/BF03033294)
- (88). Lewandowski, K. E. (2007). Relation de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) avec la schizophrénie et ses corrélats : preuves d'associations et d'interactions complexes. *Harvard Review of Psychiatry*, 15(5), 233–244.
- (89). Demily, C., & Thibaut, F. (2008). Facteurs de risque environnementaux à la schizophrénie. *Environmental Risk Factors and Schizophrenia. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 166(8), 606–611.
<https://doi.org/10.1016/j.amp.2006.09.016>
- (90). Belzeaux, R., Ibrahim, E. C., Fakra, E., Adida, M., Cermolacce, M., & Azorin, J.-M. (2011). Schizophrénie, génétique et cognition. *L'Encéphale*, 37(Suppl. 2), S128–S132.
<https://doi.org/10.1016/j.encep.2011.08.001>
- (91). Fan, J. B., Zhang, C.-S., Gu, N.-F., Li, X.-W., Sun, W.-W., Wang, H.-Y., Feng, G.-Y., Clair, D. S., & He, L. (2005). Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia : A large-scale association study plus meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 57(2), 139–144. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.018>
- (92). Glatt, S. J., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2003). Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia : Meta-analysis of case-control and family-based studies. *American Journal of Psychiatry*, 160(3), 469–476.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.3.469>
- (93). Schosser, A., & Aschauer, H. N. (2004). Auf der Suche nach Vulnerabilitätsgenen der Schizophrenie. *Wiener klinische Wochenschrift*, 116(24), 827–833.
<https://doi.org/10.1007/BF0304049488>
- (94). Harrison, P. J., & Law, A. J. (2006). Neuregulin 1 and schizophrenia : Genetics, gene expression, and neurobiology. *Biological Psychiatry*, 60(2), 132–140.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.11.002>
- (95). Tosato, S., Dazzan, P., & Collier, D. (2005). Association between the Neuregulin 1 gene and schizophrenia : A systematic review. *Schizophrenia Bulletin*, 31(3), 613–617.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbi043>
- (96). Liu, C.-M., Hwu, H.-G., Fann, C. S. J., Lin, C.-Y., Liu, Y.-L., Ou-Yang, W.-C., & Lee, S. F.-C. (2005). Linkage evidence of schizophrenia to loci near neuregulin 1 gene on chromosome 8p21 in Taiwanese families. *American Journal of Medical Genetics Part B : Neuropsychiatric Genetics*, 134B(1), 79–83. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20161>
- (97). Stefansson, H., Sigurdsson, E., Steinthorsdottir, V., Bjornsdottir, S., Sigmundsson, T., Ghosh, S., ... & Stefansson, K. (2002). Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 71(4), 877–892. <https://doi.org/10.1086/342734>
- (98). Thierfelder, K. (2011). Der Einfluss genetischer Variationen in NRG1, DAO und PPP3CC auf Schizophrenie : Eine Replikations- und Endophänotypenstudie [Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München].
- (99). Javitt, D. C., & Zukin, S. R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 148(10), 1301–1308. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.10.1301>
- (100). Krystal, J. H., Karper, L. P., Seibyl, J. P., Freeman, G. K., Delaney, R., Bremner, J. D., ... & Charney, D. S. (1994). Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in

- humans. Archives of General Psychiatry, 51(3), 199–214.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950030035004>
- (101). Marsman, A., van den Heuvel, M. P., Klomp, D. W. J., Kahn, R. S., Luijten, P. R., & Hulshoff Pol, H. E. (2013). Glutamate in schizophrenia : A focused review and meta-analysis of ¹H-MRS studies. Schizophrenia Bulletin, 39(1), 120–129. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr069>
- (102). Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T., Farh, K. H., Holmans, P. A., ... & Sullivan, P. F. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature, 511(7510), 421–427.
<https://doi.org/10.1038/nature13595>
- (103). González-Castro, T. B., Hernández-Díaz, Y., Juárez-Rojop, I. E., López-Narváez, M. L., Tovilla-Zárate, C. A., Genis-Mendoza, A., & Alpuin-Reyes, M. (2016). The role of C957T, TaqI and Ser311Cys polymorphisms of the DRD2 gene in schizophrenia : Systematic review and meta-analysis. Behavioral and Brain Functions, 12(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s12993-016-0114-z>
- (104). Hussain, M. S., Siddiqui, S. A., Mondal, S., Millat, M. S., Marzan, S., Uddin, M. G., Aziz, M. A., Alam, M. F., & Safi, M. (2020). Association of DRD2 gene polymorphisms with schizophrenia in the young Bangladeshi population : A pilot study. Heliyon, 6(10), e05125.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05125>
- (105). Seeman, P. (2002). Atypical antipsychotics : Mechanism of action. Canadian Journal of Psychiatry, 47(1), 27–38.
- (106). Trubetskoy, V., Pardiñas, A. F., Qi, T., Panagiotaropoulou, G., Awasthi, S., Bigdeli, T. B., ... & Sullivan, P. F. (2022). Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. Nature, 604(7906), 502–508. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04434-5>
- (107). Howes, O. D., & McCutcheon, R. (2017). Genetic and environmental interactions in schizophrenia : The role of dopaminergic function. Biological Psychiatry, 81(1), 9–20.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.07.014>
- (108). Gadelha, A., Yonamine, C. M., Ota, V. K., Oliveira, V., Sato, J. R., Belangero, S. I., Bressan, R. A., & Hayashi, M. A. F. (2014). ACE I/D genotype-related increase in ACE plasma activity is a better predictor for schizophrenia diagnosis than the genotype alone. Schizophrenia Research. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.044>
- (109). Guillaume, R. (2009). L'enzyme de conversion de l'angiotensine : une protéine au cours de l'évolution. Journal de la Société de Biologie, 203(4), 281–293.
- (110). Florent, S., François, A., Christine, H., Jacqueline, A., Marie, J., Geoferey, T., & Pierre, C. (1988). Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. Proceedings of the National Academy of Sciences, 85, 9386–9390.
- (111). Wei, L., Alhenc-Gelas, F., Corvol, P., & Clauser, E. (1991). The two homologous domains of human angiotensin I-converting enzyme are both catalytically active. Journal of Biological Chemistry, 266(14), 9002–9008.
- (112). Guillaume, R. (2009). L'enzyme de conversion de l'angiotensine : une protéine au cours de l'évolution. Journal de la Société de Biologie, 203(4), 281–293.
- (113). El-Dorry, H. A., Pickett, C. B., MacGregor, & Soffer, J. S. (1982). Tissue-specific expression of mRNAs for dipeptidyl carboxypeptidase iso-enzymes. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 79, 4295–4297.
- (114). Dzau, V., Bernstein, K., Celermajer, D., Cohen, J., Dahlöf, B., Deanfield, J., et al. (2002). Pathophysiologic and therapeutic importance of tissue ACE : A consensus report. Cardiovascular Drugs and Therapy, 16, 149–160.

- (115). Abdell, K. (2010). Régulation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et caractérisation du récepteur B des kinines au niveau des cellules vasculaires [Thèse de doctorat, Université Laval, Faculté de médecine].
- (116). Sayed-Tabatabaei, F. A., Oostra, B. A., Isaacs, A., van Duijn, C. M., & Witteman, J. C. M. (2006). ACE polymorphisms. *Circulation Research*, 98(9), 1123–1133. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000223145.74217.e7>
- (117). François, D. (2005). Implication du système rénine-angiotensine-aldostérone dans les altérations de la circulation cérébrale au cours de l'hypertension artérielle chronique (Thèse de doctorat, Biologie Santé Environnement). Université Henri Poincaré Nancy 1, France, p. 20.
- (118). Methaq, H., Lamees, M., & al. (2015). Angiotensin-converting enzyme (ACE) genepolymorphism and the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Journal of Dental and Medical Sciences*, 2015, 62–67.
- (119). Cambien, F., & Soubrier, F. (1995). The angiotensin-converting enzyme : molecular biology and implication of the genepolymorphism in cardiovascular diseases. In *Hypertension : Pathophysiology, Diagnosis, and Management* (2nd ed.).
- (120). Sayed-Tabatabaei, F. A., Oostra, B. A., Isaacs, A., van Duijn, C. M., & Witteman, J. C. M. (2006). ACE polymorphisms. *Circulation Research*, 98(9), 1123–1133. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000223145.74217.e7>
- (121). Kunugi, H., Nanko, S., & Tatsumi, M. (2001). Association between angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism and schizophrenia in Japanese patients. *American Journal of Medical Genetics*, 105(5), 489–491.
- (122). Mu, L., Wang, D., Xiu, M., & Zhang, X.-Y. (2024). Association between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and cognition impairment in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)*, 241(12), 2551–2563. <https://doi.org/10.1007/s00213-024-06657-y>
- (123). Lefebvre, J. (2008). Polymorphismes génétiques et variations interindividuelles de la réponse aux agents antihypertenseurs (Thèse de doctorat en pharmacie). Université Laval, Canada, 173 p.
- (124). Miller, S. A., Dykes, D. D., & Polesky, H. F. (1988). A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research*, 16(3), 1215. <https://doi.org/10.1093/nar/16.3.1215>
- (125). Lakehal, H., Kholif, K. B., & Benhachem, M. (2019). Étude et évaluation de l'observance des traitements chez les schizophrènes au niveau du service "D" de l'E.H.S. psychiatrique Frantz Fanon – Blida (Thèse de doctorat, Université Saad Dahlab – Blida 1, Faculté de Médecine, Département de Pharmacie).
- (126). El Ammouri, A., & Kisra, H. (2017). Predictors of medication non-adherence among a Moroccan sample of patients with schizophrenia : A cross-sectional study. *L'Encéphale*, 43(6), 522–527.
- (127). Elloumi, H., Zalila, H., Kallel, G., Cheour, A., & Boussetta, A. (2012). Attitude des médecins généralistes face à la schizophrénie [General practitioners' attitudes towards schizophrenia]. *La Tunisie Médicale*, 90(6), 446–451.
- (128). Agarwal, V., Thirthalli, J., Kumar, C. N., Christopher, R., Gautham, U. A., Reddy, K. S., Rawat, V. S., Gangadhar, B. N., Wood, J., & Nimgaonkar, V. (2021). Parental consanguinity among patients with schizophrenia in a rural community of South India : A clinical and genetic investigation. *Asian Journal of Psychiatry*, 64, 102814. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102814>
- (129). El Hamaoui, Y., Yaalaoui, S., Moussaoui, D., & Battas, O. (2003). Étude de suivi sur deux ans de patients admis pour accès psychotique aigu : modalités évolutives et pronostic. *L'Encéphale*, 24, 425–429.

- (130). Rafehivola, I., Rajaonarison, B., & Raharivelo, A. (2014). Étude de la vulnérabilité et des facteurs de risque à la schizophrénie à Antananarivo, Madagascar. *La Revue Médicale de Madagascar*, 4(1), 373–378. <https://doi.org/10.62606/RMMao00113>
- (131). Omezzine, R. G., Ben Soussia, R., Bouali, W., SrihaBelguith, A., Younes, S., & Zarrouk, L. (2019). Urgences psychiatriques : Facteurs associés aux tentatives de suicide. *La Tunisie Médicale*, 97(7), 910-917.
- (132). Häfner, H. et al. (1993). « The gender difference in age at onset of schizophrenia. » *Schizophrenia Research*, 10(1), 7–14.
- (133). Gogos, A., Sbisa, A. M., Sun, J., Gibbons, A., Udawela, M., & Dean, B. (2015). « A role for estrogen in schizophrenia : Clinical and preclinical findings. » *International Journal of Endocrinology*.
- (134). Gogos, A., & van den Buuse, M. (2015). Comparing the effects of 17 β -oestradiol and the selective oestrogen receptor modulators, raloxifene and tamoxifen, on prepulse inhibition in female rats. *Schizophrenia Research*, 168(3), 634–639. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.027>
- (135). Owen, M. J., Sawa, A., & Mortensen, P. B. (2016). Schizophrenia. *The Lancet*, 388(10039), 86–97.
- (136). Amani, M. A., Boumeslout, S., Bencharif, M. E. A., & Belkourissat, M. (2022). Caractéristiques et particularités des homicides commis par des schizophrènes. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 180(S6), S66–S74. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2020.10.007>
- (137). Klaus, F., Dorsaz, O., & Kaiser, S. (2018). Symptômes négatifs de la schizophrénie – état des lieux et implications pratiques. *Revue Médicale Suisse*, 14, 1660–1664.
- (138). Weiss, T., Baudouin, J.-Y., & Demily, C. (2009). Production d'émotions faciales dans la schizophrénie. *L'Évolution Psychiatrique*, 74(2), 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.evopsy.2008.12.010>
- (139). Lefebvre, N., Chéreau, I., Schmitt, A., & Llorca, P.-M. (2006). Comorbidités somatiques chez les patients souffrant de schizophrénie traitée. Recommandations actuelles. *Annales Médico-psychologiques*, 164(2), 155–164. [https://doi.org/10.1016/S0003-4487\(05\)00298-2](https://doi.org/10.1016/S0003-4487(05)00298-2)
- (140). Thomas, P. (2013). Traitement médicamenteux de la schizophrénie [Pharmacological treatment of schizophrenia]. *La Revue du Praticien*, 63, 1-5.
- (141). Seklaoui, S. (2021). Approches épidémiologiques, données sociologiques et abords thérapeutiques de la schizophrénie au service de psychiatrie du CHU NEDIR Mohammed de Tizi-Ouzou et à l'EHS de Oued Aissi (Thèse de doctorat en médecine). Université Mouloud Maamri, Faculté de Médecine, Tizi-Ouzou.
- (142). Bralet, M. C., Navarre, M., Eskenazi, A. M., Lucas-Ross, M., & Falissard, B. (2008). Intérêt d'un nouvel instrument dans l'évaluation cognitive dans la schizophrénie : The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS). *L'Encéphale*, 34(6), 557–562. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2007.12.005>
- (143). Kebir, O., & Tabbane, K. (2008). La mémoire de travail dans la schizophrénie : revue de la littérature [Working memory in schizophrenia : A review]. *L'Encéphale*, 34(3), 289–298. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2006.12.008>
- (144). Pachoud, B., Llorca, P. M., Azorin, J. M., Dubertret, C., de Pierrefeu, I., Gaillard, R., & Franck, N. (2015). Comment améliorer les pratiques et interventions de soutien à l'insertion professionnelle des patients souffrant de schizophrénie en France ? *L'Encéphale*, 41(6), 507–514. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2015.09.006>
- (145). Angermeyer, M. C., Millier, A., Rémozat, C., Refaï, T., Schomerus, G., & Toumi, M. (2013). Attitudes and beliefs of the French public about schizophrenia and major depression : Results from a

- vignette-based population survey. *BMC Psychiatry*, 13(1), 313. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-313>
- (146). Limosin, F., Azorin, J. M., Krebs, M. O., Millet, B., Glikman, J., Camus, V., Crocq, M. A., Costentin, J., & Daléry, J. (2008). Données actuelles et modalités d'utilisation de l'aripiprazole dans le traitement de la schizophrénie. *L'Encéphale*, 34(1), 82–92. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2007.12.003>
- (147). Mechri, A., Mrad, A., Mokni, S., Gaddour, N., Letaif, M., & Gaha, L. (2008). Complications obstétricales dans la schizophrénie : Étude comparative en population tunisienne [Obstetric complications in schizophrenia : Comparative study in a Tunisiansample]. *Annales Médico-Psychologiques*, 166(9), 646–652. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2006.01.021>
- (148). Da Fonseca, D. (2009). L'enfance du schizophrène. *L'Encéphale*, 35(Suppl. 1), S2–S5. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(09\)75525-3](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(09)75525-3)
- (149). Bait, S. (2023). Schizophrénie et Diabète : Caractéristiques Épidémiologiques et Cliniques [Thèse de doctorat, Université de Constantine 3]. Université de Constantine 3, Faculté de Médecine.
- (150). De Leon, J., & Diaz, F. J. (2005). A meta-analysis of worldwidedstudiesdemonstrates an association betweenschizophrenia and tobacco smoking behaviors. *SchizophreniaResearch*, 76(2–3), 135–157. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.02.010>
- (151). Li, M. D., Cheng, R., Ma, J. Z., & Swan, G. E. (2003). A meta-analysis of the association between smoking and genes of the dopaminergicpathway. *BiologicalPsychiatry*, 54(4), 447–455.
- (152). Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2001). The geneticepidemiology of smoking. *Nicotine & Tobacco Research*, 3(2), 103–116.
- (153). O'Loughlin, J., Karp, I., Koulis, T., Paradis, G., & DiFranza, J. (2009). Determinants of first puff and daily cigarette use among adolescents. *American Journal of Epidemiology*, 170(5), 585–597.
- (154). Leonardi-Bee, J., Jere, M. L., & Britton, J. (2011). Exposure to parental and sibling smoking and the risk of smoking uptake in childhood and adolescence : a systematicreview and meta-analysis. *Thorax*, 66(10), 847–855.
- (155). Fazel, S., Långström, N., Hjern, A., Grann, M., & Lichtenstein, P. (2009). Schizophrenia, substance abuse, and violent crime. *JAMA*, 301(19), 2016–2023. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.675>
- (156). Moffitt, T. E. (1993). Adolescence-limited and life-course-persistent antisocial behavior : A developmentaltaxonomy. *PsychologicalReview*, 100(4), 674–701. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.100.4.674>
- (157). Bouhlel, S., M'solly, M., Benhawala, S., Jones, Y., & El-Hechmi, Z. (2013). Les facteurs liés aux tentatives de suicide dans une population tunisienne de patients atteints de schizophrénie. *L'Encéphale*, 39(1), 6-12. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2012.06.003>
- (158). Halayem, S., Ounalli, H., Boudali, M., Hajri, M., Abbes, Z., & Bouden, A. (2018). Évolution des tentatives de suicide en population clinique tunisienne de 2005 à 2015 : de nouvelles modalités de passage à l'acte chez les jeunes ? *L'Encéphale*, 44(6), 504–511. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.09.006>
- (159). Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (2014). Prévention du suicide : l'impératif mondial. Genève : OMS.
- (160). Brent, D. A., & Mann, J. J. (2005). Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *American Journal of Medical Genetics Part C : Seminars in Medical Genetics*, 133C(1), 13–24. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30042>

- (161). Johnson, J. G., Cohen, P., Gould, M. S., Kasen, S., Brown, J., & Brook, J. S. (2002). Childhood adversities, interpersonal difficulties, and risk for suicide attempts during late adolescence and early adulthood. *Archives of General Psychiatry*, 59(8), 741–749.
- (162). Wilcox, H. C., Conner, K. R., & Caine, E. D. (2004). Association of alcohol and drug use disorders and completed suicide : An empirical review of cohort studies. *Drug and Alcohol Dependence*, 76, S11–S19.
- (163). Dube, S. R., Anda, R. F., Felitti, V. J., Chapman, D. P., Williamson, D. F., & Giles, W. H. (2001). Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the life span : Findings from the Adverse Childhood Experiences Study. *JAMA*, 286(24), 3089–3096.
- (164). Bittles, A. H., & Black, M. L. (2010). Consanguinity, human evolution, and complex diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(Suppl 1), 1779–1786.
- (165). Eskin, M. (2012). Suicide and suicidality in different cultures : Introduction and overview. In : *Suicide : Attitudinal and Cultural Perspectives*. Routledge.
- (166). Al-Gazali, L., Hamamy, H., & Al-Arrayad, S. (2006). Genetic disorders in the Arab world. *BMJ*, 333(7573), 831–834.
- (167). Ratiba, A. (2012). Comorbidité schizophrénie-addiction au cannabis [Thèse de Doctorat en Sciences Médicales, Faculté de Médecine d’Oran, Université d’Oran].
- (168). Sullivan, P. F., Daly, M. J., & O’Donovan, M. (2018). Genetic architectures of psychiatric disorders : the emerging picture and its implications. *Nature Reviews Genetics*, 19(8), 537–551.
- (169). Rasic, D., Hajek, T., Alda, M., & Uher, R. (2014). Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and depression : a meta-analysis of family high-risk studies.
- (170). Tournier, M. (2013). Premiers épisodes psychotiques : actualités cliniques et épidémiologiques. *L’Encéphale*, 39(S2), S74–S78.
- (171). Amador, X. F., & David, A. S. (Eds.). (2004). *Insight and Psychosis : Awareness of Illness in Schizophrenia and Related Disorders* (2nd ed.). Oxford University Press.
- (172). Leucht, S., Heres, S., Kissling, W., & Davis, J. M. (2011). Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(2), 269–284.
- (173). Palmer, B. A., Pankratz, V. S., & Bostwick, J. M. (2005). The lifetime risk of suicide in schizophrenia : a reexamination. *Archives of General Psychiatry*, 62(3), 247–253.
- (174). Robinson, D., Woerner, M. G., Alvir, J. M., Bilder, R., Goldman, R., Geisler, S., ... & Lieberman, J. A. (1999). Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56(3), 241–247.
- (175). Kreyenbuhl, J., Nossel, I. R., & Dixon, L. B. (2009). Disengagement from mental health treatment among individuals with schizophrenia. *Psychiatric Services*, 60(8), 898–905.
- (176). Dahdouh-Guermouche, A., Taleb, M., Courtet, P., Semaoune, B., & Malafosse, A. (2013). Consanguinité, schizophrénie et trouble bipolaire. *Annales Médico-Psychologiques*, 171(4), 246–250. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2013.01.036>
- (177). Benelmouloud, O. (2019). Prédicibilités suicidaires et schizophrénie. *Journal Algérien de Médecine*, 27(4), 99–101.
- (178). Lécher, P., & Cariou, M.-L. (1988). Maintien d’un allèle délétère de stérilité mâle dans certaines populations naturelles du crustacé marin *Jaeraalbifrons*. *Génétique, Sélection, Évolution*, 20(3), 315–320. <https://doi.org/10.1186/1297-9686-20-3-315>

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de consentement pour l'utilisation de données biologiques



جامعة الأخوة منتوري قسنطينة
UNIVERSITÉ DES FRÈRES
MENTOURI CONSTANTINE

دراسة وراثية حول مرضى الفصام

الباحثين : معتوق إكرام ؛ بوطغان آية

المشرفة: الأستاذة ميموني أسماء؛ جامعة قسنطينة

استمارة الموافقة

أنا الموقع(ة) أدناه،

أصرّح بأنني على علم تام بأنه سيتم أخذ عينة من دمي لاستخراج الحمض النووي منها ويهدف هذا التحليل الجيني إلى دراسة العلاقة المحتملة بين بعض الجينات وحالتي الصحية.

أوافق على الاحتفاظ بعينتي البيولوجية واستخدامها في إطار الأبحاث الطبية و/أو البيولوجية، دون أي قيد، شريطة أن تبقى هويتي سرية ومحفوظة.

عن طفلي القاصر: الاسم واللقب.....

عن الشخص الموضوع تحت وصايتي: الاسم واللقب:

حرّر بقسنطينة في:/...../.....

إمضاء المعني(ة).....

Annexe 2 : Fiche de collecte d'information



Université Frères Mentouri
Constantine 1

Université Frères MENTOURI Constantine1

Faculté des sciences de la nature et de la vie

Département de biologie animale

Masterantes :Boutaghane Aya

Matouk Ikram

**EHS Psychiatrique MAHMOUD
BELAMRI
CONSTANTINE**

Questionnaire :

Date :

1. Données sociodémographiques :

Nom :

Prénom :.....

Âge : Numéro du dossier :.....

Date de naissance (saison) :

Lieu de naissance :.....

Sexe : Homme Femme

État civil :.....

Nombre des enfants :

Origine : Wilaya Urbain Rural

Niveau d'éducation :

Situation professionnelle : En activité Absente Irrégulière

En congé de longue durée En invalidité Au chômage Autres

Relation avec les parents : Bonne Mauvaise

Absence d'un ou des deux parents

Consanguinité parentale : oui Non

1^{er} degré 2^{ème} degré 3^{ème} degré

2. Données cliniques :

Indication d'hospitalisation :

- ✓ Épisode psychotique aigu
- ✓ Décompensation schizophrénique
- ✓ Agitation psychomotrice sévère
- ✓ Hallucinations invalidantes
- ✓ Tentative de suicide ou idées suicidaires
- ✓ Refus de traitement avec aggravation des symptômes
- ✓ Troubles du comportement menaçant la sécurité

Types d'admission :

- ✓ Hospitalisation libre (HL)
- ✓ Hospitalisation à la demande d'un tiers (HDT)
- ✓ Hospitalisation d'office (HO)
- ✓ Hospitalisation sous contrainte
- ✓ Hospitalisation du jour
- ✓ Hospitalisation complète

Âge de début de la maladie : ans

Habitudes toxiques : Oui Non

Tabac Tabac chique Alcool

Cannabis Autres

Le début du tabagisme :

La quantité de tabagisme :

1 paquet par jour Plus Moins

Antécédents familiaux psychiatriques (morbidity psychiatrique parentale) :.....

Autres cas de consanguinité dans la famille :.....

Tentative de suicide : Oui Non

Autres maladies associées :.....

Traitement actuel :La réponse au traitement :

Antécédents judiciaires :

Année universitaire : 2024- 2025	Présentée par : MATOUK IKRAM BOUTAGHANE AYA
Intitulée : ANALYSE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA SCHIZOPHRÉNIE ET ÉTUDE CAS-TÉMOINS ENTRE PATIENTS SCHIZOPHRÈNES CONSANGUINS ET NON CONSANGUINS	
Thèse en vue de l'obtention du diplôme de Master	
<p>RÉSUMÉ</p> <p>La schizophrénie est une pathologie psychiatrique multifactorielle, résultant d'interactions complexes entre des facteurs environnementaux et des prédispositions génétiques. Dans cette optique, notre étude s'est intéressée à deux aspects génétiques potentiels : la consanguinité et le polymorphisme I/D du gène <i>ACE</i>, connu pour son rôle dans la régulation de fonctions cérébrales impliquées dans la physiopathologie de la schizophrénie. Nous avons mené une étude épidémiologique descriptive et comparative portant sur 233 patients schizophrènes hospitalisés au CHS de Djebel El Ouehch à Constantine. L'échantillon a été divisé en deux groupes selon l'origine consanguine ou non des patients. Les données sociodémographiques et cliniques ont été analysées à partir des dossiers médicaux. Un volet moléculaire a également été entrepris par la constitution d'une banque d'ADN de 33 échantillons, avec l'objectif d'étudier le polymorphisme rs4646994 (I/D) du gène <i>ACE</i>, bien que cette analyse n'ait pas pu être finalisée en raison de l'échec de la PCR. Les résultats ont mis en évidence une prédominance masculine, une majorité de patients sans emploi, célibataires, et un âge moyen d'apparition des symptômes de 25 ans. D'un point de vue clinique, une proportion élevée de patients présentaient des habitudes toxiques, des antécédents familiaux psychiatriques, et des hospitalisations répétées. L'analyse comparative entre patients consanguins et non consanguins a révélé plusieurs tendances suggérant une sévérité clinique accrue chez les patients issus de mariages consanguins, notamment un âge de début plus précoce, un taux plus élevé d'hospitalisations répétées et une fréquence plus importante d'antécédents familiaux psychiatriques.</p> <p>En conclusion, nos données suggèrent une possible corrélation entre la consanguinité et la gravité clinique de la schizophrénie, renforçant l'hypothèse d'un rôle génétique aggravant. Ces résultats soulignent l'importance de poursuivre les recherches dans ce domaine, avec un élargissement de la cohorte et l'utilisation d'outils moléculaires optimisés pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à cette maladie complexe</p>	
Mots clés : Schizophrénie, consanguinité, génétique, facteurs de risques, <i>ACE</i> , polymorphisme I/D.	