

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



Université des frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de biologie animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire de master 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 :

Thème

**Association entre les polymorphismes I/D du gène *ECA* et *A1298C*
de la *MTHFR* et la susceptibilité à la schizophrénie dans l'Est
algérien**

Présenté et soutenu par : RIHANE Ines

Le : 15 / 7 /2021

TALOUB Rania

Jury d'évaluation :

Président : SATTA Dalila

Pr. Université des frères Mentouri Constantine 1

Encadreur : CHELLAT Djalila

Pr. Université des frères Mentouri Constantine 1

Examineur : REZGOUNE M^{ed} Laarbi MCA. Université des frères Mentouri Constantine 1

Année universitaire

2020-2021

Remerciements

Nous remercions du fond du cœur le bon Dieu tout puissant qui nous a honorées par ce savoir, et qui nous a données la force, le courage et la volonté pour réaliser ce modeste travail.

Nous tenons à remercier infiniment notre encadreur Madame **REZGOUNE-CHELLAT Dj**, Maître de conférences A à l'Université des frères Mentouri Constantine 1, pour ses précieux conseils, pour sa bonne humeur, sa disponibilité, sa confiance, son aide, ses remarques avisées, ses encouragements qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port et nous avons énormément appris avec elle, autant sur le plan scientifique que personnel.

J'adresse mes remerciements les plus sincères à :

Notre chef de filière (présidente du jury) et mon maître de toujours: **Pr. SATTA Dalila**, pour ses qualités humaines qui demeurent rares de nos jours, sa patience, sa générosité, et ses encouragements.

Nous remercions **Dr. REZGOUN Med Larbi**, Maître de conférences A à l'Université Frères Mentouri Constantine 1, d'avoir accepté d'examiner ce travail. Que vous ayez jugé notre travail est pour nous un honneur ; Recevez ici l'expression de toute notre gratitude et de notre profonde admiration.

Nos sincères remerciements à tous les enseignants de génétique moléculaire d'avoir partagé avec nous leurs passions pour l'enseignement et la recherche.

A nos patients

Dédicaces

♥ À ma mère Fatiha♥ :

La plus belle chose dans ma vie. J'aimerais toujours te remercier pour tous ce que tu as faits jusqu'à ces jours-là pour assurer l'éducation et la formation de tous tes enfants. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. C'est grâce à toi que je dois toute ma réussite. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

♥ À mon père Nasser Eddine♥

Vous avez toujours été mon école de patience, de confiance et surtout d'espoir et d'amour. Vous êtes et vous resterez pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon chemin. Ce travail est le résultat de l'esprit de sacrifice dont vous avez fait preuve, de l'encouragement et le soutien que vous ne cessez de manifester, j'espère que vous y trouverez le fruit de votre semence et le témoignage de ma grande fierté de vous avoir comme père.

♥ À mon cher mari Zine Eddine♥

Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel m'ont permis de réussir dans mes études. Tu es un modèle d'honnêteté, de loyauté et de force de caractère. Que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle. Merci d'avoir été patient malgré toutes les difficultés rencontrées.

♥ À mes chers frères et sœurs ♥

Houda, Billel, Samir, Imen, Amine, Hiba, Abir

et Lamia

Pour vos encouragements permanents, votre soutien, votre appui et amour, je suis très chanceuse de vous avoir à mes côtés, que Dieu vous garde toujours pour moi, je vous aime

♥ À mes chers nièces et neveux ♥

Surtout : Adam Milan, Sadjid, Nizar, Anas, Razan, Chahd et Lina

♥À la mémoire de ma Grand-Mère AICHA « Allah Yarhamha » ♥

♥A mes beaux-parents **Leila et Mohamed** pour leurs encouragements ♥

♥À mes belles-sœurs **Kenza, Ikram** et sa petite fille **Noudjoud**♥

♥A mes aimables amies, sœurs de cœur : **Aya, Wissem, Meryem et Fatima**

Merci d'être toujours là pour moi♥

♥A mon âme sœur, ma binôme « **Inès** » ♥

Cette année a été si difficile pour nous et sans toi, je ne trouverais jamais mon chemin. Merci pour ton travail acharné, ton soutien et ton grand dévouement au travail et surtout merci pour ta patience avec moi. Tu étais et tu seras toujours mon âme sœur.

Enfin, un grand merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à l'élaboration de ce mémoire de Master.

TALOUB Rania

♥ Dédicaces ♥

Je tiens à dédier ce travail tout d'abord à mes chers parents

*Mon père **ADLEN** à qui j'ai une immense admiration, qui m'as toujours soutenu et poussé à aller de l'avant.*

*A ma chère mère **LEILA**, sans elle je ne serais pas la femme que je suis aujourd'hui, son amour, sa patience, ses encouragements, que le bon Dieu vous procure bonne santé et longue vie et vous protège.*

Aucun hommage ne pourrait exprimer à sa juste valeur la gratitude que je leur porte, en espérant que ce modeste travail soit l'accomplissement de leurs vœux et le fruit de leur indéfectible soutien.

*A mon grand frère **ANIS** : le pilier de ma vie, mon support et ma plus grande source de motivation, merci d'avoir répondu présent à chaque fois quand j'avais besoin de toi.*

*A mon **grand-père** paternel et à **ma grande mère** maternelle, que le bon Dieu les bénisse, pour leur profond amour et leur affection chaleureuse que je n'oublierais jamais.*

*A mon cher binôme **RANIA** avec qui j'ai partagé les bons comme les mauvais moments durant les quatre dernières années, pour ton optimisme et ton sérieux mais aussi pour ta patience, et ton dévouement à toute épreuve.*

♥ *A mes très chers amis* ♥

RAMZI, AYMEN, NADJIB, RANIA, AYA, WISSEM

To everyone who has been with me all this time and to everyone who hasn't.... thank you

INES

Table des matières

Remerciements et dédicaces

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction..... 1

Partie bibliographique

Chapitre 1 : Anatomie du système nerveux

1. Système nerveux central (SNC)	3
1.1. Encéphale.....	3
1.1.1 Cerveau.....	3
1.1.1.1 Télencéphale.....	4
1.1.1.2 Diencéphale.....	5
1.1.2 Cervelet.....	5
1.1.3 Tronc cérébral.....	5
1.2 Moelle épinière.....	5
2. Système nerveux périphérique (SNP)	6
2.1. Système nerveux somatique.....	6
2.2. Système nerveux autonome.....	6
3. Neurones	6
3.1. Structure des neurones.....	7

Chapitre 2 : Généralités sur la schizophrénie

1. Historique	8
2. Étymologie et synonymes	8
3. Définition	9
3.1 Fausses idées sur la schizophrénie.....	9
3.2 Schizophrénie et la dépression.....	9
4. Epidémiologie	10
5. Diagnostic et symptomatologie	11
5.1 Symptômes positifs.....	11
5.1.1 Hallucinations.....	12
5.1.2 Délire.....	12
5.1.3 Troubles de la pensée.....	13
5.1.4 Automatisation mentale.....	13
5.2 Symptômes négatifs.....	13
5.2.1 Manque de motivation.....	13
5.2.2 Perte du sentiment de plaisir.....	13
5.2.3 Isolement et le retrait social.....	13
5.2.4 Apathie.....	13

5.2.5	Troubles cognitifs.....	14
5.3	Troubles de l'humeur.....	14
6.	Types de schizophrénie.....	15
6.1	Schizophrénie paranoïde.....	15
6.2	Formes hébéphréniques.....	15
6.3	Formes dysthymies.....	15
6.4	Schizophrénie catatonique.....	15
7.	Etiologie.....	16
7.1	Hypothèse Socio-environnementale.....	16
7.2	Hypothèse neurochimique.....	16
7.3	Hypothèse neuro-développementale.....	16
7.4	Hypothèse infectieuses.....	17
7.5	Hypothèse génétique.....	17
8.	Traitement de la schizophrénie.....	17
8.1	Traitements médicamenteux.....	17
8.2	Electro-convulsivothérapie.....	18
8.3	Stimulation magnétique transcrânienne.....	18
8.4	Traitements psychosociaux et le soutien psychosocial.....	18
8.5	Hospitalisation, soutien intensif et soutien communautaire.....	19
8.6	Rétablissement et prévention de la rechute.....	19

Chapitre 3 : Génétique et schizophrénie

1.	Consanguinité et schizophrénie.....	21
2.	Hérédité.....	22
1.1.	Mode de transmission.....	22
1.1.1.	Modèle hétérogène.....	22
1.1.2.	Modèle monogénique.....	22
1.1.3.	Modèle multifactoriel polygénique.....	22
1.1.4.	Modèle mixte.....	23
3.	Epigénétique.....	24
4.	Gènes impliqués dans la schizophrénie.....	24
4.1	Gène Protocadherin Alpha 3 (<i>PCDHA3</i>).....	24
4.2	Gène du complément C4.....	24
4.3	Délétion 22q11.2.....	25
4.4	Gène Dystrobrevin-Binding Protein 1 (<i>DTNBPI</i>).....	25
4.5	Gène Nuclear receptor subfamily 2 group E member 1 gene (<i>NR2E1</i>).....	25
4.6	Gène Laminine Alpha 2 (<i>LAMA2</i>).....	25
4.7	Brain-derived neurotrophic factor (BDNF).....	26
5.	Gènes de l'étude.....	26
5.1	Gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).....	26
5.1.1	Structure de la protéine ECA.....	26
5.1.2	Fonctions de l'ECA.....	27
5.1.3	Gène <i>ECA</i>	28

5.1.4	Polymorphismes de l' <i>ECA</i>	29
5.1.5	Schizophrénie et polymorphisme I/D du gène <i>ECA</i>	30
5.2	Gène de la Méthylène Tétrahydrofolate Réductase (<i>MTHFR</i>).....	30
5.2.1	Gène de la <i>MTHFR</i>	31
5.2.2	Structure et fonctions et de la protéine.....	31
5.2.3	Polymorphismes de la <i>MTHFR</i>	32
5.2.3.1	Polymorphisme C677T.....	32
5.2.3.2	Polymorphisme A1298C.....	32
5.2.3.3	Association du polymorphisme <i>MTHFR</i> avec la schizophrénie.....	33

Partie pratique

1.	Type de l'étude	34
2.	Patients et méthodes	34
2.1	Critères d'inclusion.....	34
2.2	Critères d'exclusion.....	34
3	Méthodes utilisées	34
3.1	Recueil des données.....	34
3.2	Prélèvement sanguin.....	35
3.2.1	Conservation des prélèvements.....	35
3.3	Etude moléculaire	35
3.3.1	Extraction d'ADN.....	35
3.3.1.1	Principe de la méthode d'extraction au Na Cl.....	36
3.3.2	Génotypage du polymorphisme ID du gène <i>ECA</i>	36
3.3.2.1	Préparation du milieu réactionnel.....	37
3.3.2.1	Contrôle de la PCR.....	39
3.3.3	Génotypage du polymorphisme A1298C du gène <i>MTHFR</i> ...	40
3.3.3.1	Préparation du mélange réactionnel.....	40
3.3.3.2	Digestion des produits de PCR.....	40
3.3.3.3	Contrôle de la digestion.....	41
3.4	Analyse statistique.....	41
3.1.1	Moyenne et écart type.....	41
3.1.2	Odds Ratio (OR).....	42
3.1.3	Intervalle de confiance.....	43
3.1.4	Choix de la <i>p-value</i>	43

Résultats et discussion

1.	Caractéristiques générales des patients	45
1.1	Répartition des patients selon le sexe.....	45
1.2	Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	46
1.3	Répartition des patients selon le statut marital.....	47
1.4	Répartition des patients selon le statut professionnel.....	48
1.5	Répartition des patients selon l'origine géographique.....	49
1.6	Répartition des patients selon le statut tabagique.....	50

1.7 Répartition des patients selon les antécédents familiaux.....	51
1.8 Répartition des patients selon la consommation du cannabis.....	52
2. Résultats de l'étude moléculaire.....	52
2.1 Résultats du génotypage du gène <i>ECA</i>	52
2.2 Résultats du génotypage du polymorphisme A1298C de la <i>MTHFR</i>	55
Conclusion et perspectives.....	58
Références bibliographiques.....	59
Annexes	
Résumés	

Liste des abréviations

Abréviation	Signification
AA	Acide Aminé
ADN	Acide désoxyribonucléique
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CNV	Copy Number Variants
COMT	Catéchol - O-méthyltransférase
D	Déléte
DTNBP1	Gène Dystrobrevin-bindingprotein 1
ECA	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
FAD	Flavine Adénine Dinucléotide
GWAS	Genome Wide Association Study
I/D	Insertion/Déléction
ITGA6	Integrin alpha-6
kDa	Kilo dalton
LAMA2	Gène Laminine alpha 2
LCR	Locus Control Region
ME	Mémoire épisodique
MTHFR	Méthylènetétrahydrofolate réductase
NCBI	National Center for Biotechnologie Information
NR2E1	Gène Nuclear receptor subfamily 2 group E member 1 gene
OMS	Organisation mondial de santé
OR	Odds ratio
PA	Potentiel d' Action
PCDHA3	Protocadherin Alpha 3
PCR	Polymérase Chain réaction
PM	Poids moléculaire
SKK	Système Kinine Kallikréine
SNA	Système Nerveux Autonome
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
SNPs	Polymorphismes Nucléotidiques Simples
SNS	Système Nerveux Somatique
SRA	Système Rénine-Angiotensine
SZ	Schizophrénie

Liste des figures

Figure	Titre	Page
1	Schéma représentant l'anatomie générale du système nerveux et de l'encéphale chez l'Homme	3
2	Structure d'un neurone.....	7
3	Carte des pays touchés par la schizophrénie (des plus touchés en rouge, au moins touchés en jaune)	11
4	Exemple d'un arbre généalogique de la schizophrénie.....	23
5	Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.....	27
6	Structure des ECA somatique et germinale.....	27
7	Système rénine angiotensine et kinine kallickéine.....	28
8	Localisation du gène <i>ECA</i> sur le chromosome 17.....	29
9	Localisation du polymorphisme I/D du gène <i>ECA</i>	30
10	Réaction de catalyse de la MTHFR.....	31
11	Localisation du gène de la MTHFR sur le chromosome 1.....	31
12	Fonctions de la protéine MTHFR.....	32
13	Électrophorèse sur gel d'agarose des produits de PCR du polymorphisme (I/D du gène <i>ECA</i>).....	40
14	PCR-RFLP du polymorphisme A1298C de la <i>MTHFR</i> via <i>Mbo</i> II.....	41
15	Répartition des patients selon le sexe.....	45
16	Répartition des patients selon le statut marital.....	47
17	Répartition des patients selon le statut professionnel.....	48
18	Répartition des patients selon l'origine géographique.....	49
19	Répartition des patients selon le statut tabagique	50
20	Profil d'électrophorèse de la PCR du polymorphisme ID du gène <i>ECA</i>	53
21	Profil d'électrophorèse de l'exon 7 du gène <i>MTHFR</i>	55
22	Profil de restriction des produits de l'amplification partielle de l'exon 7 du gène de la MTHFR après digestion par <i>Mbo</i> II.....	56

Liste des tableaux

Tableau		Page
1	Les lobes de l'hémisphère cérébral.....	5
2	Les différents types d'hallucination.....	12
3	Symptômes négatifs de la schizophrénie.....	14
4	Composants du milieu réactionnel pour la PCR des gènes <i>ECA</i> et <i>MTHFR</i>	38
5	Conditions de PCR pour le gène <i>ECA</i>	38
6	Tableau de contingence.....	43
7	Répartition des patients selon le sexe.....	45
8	Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	46
9	Distribution des patients selon le statut tabagique.....	50
10	Répartition des patients selon la présence d'antécédents familiaux..	51
11	Présentation des patients selon la consommation de cannabis.....	52
12	Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme ID du gène <i>ECA</i> chez les patients et les témoins....	53
13	Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme A1298C du gène <i>MTHFR</i> chez les patients et les témoins.....	55

La schizophrénie est une maladie mentale chronique récurrente caractérisée par une rupture des processus cognitifs et un manque de réponse émotionnelle. Les patients atteints de schizophrénie sont trois fois plus susceptibles que la population générale de mourir prématurément, et la cause la plus fréquente de décès est la maladie cardiovasculaire (**Holt, 2015**). La schizophrénie a une forte composante héréditaire, selon des études sur la famille, les jumeaux et l'adoption, avec des estimations d'héritabilité pouvant atteindre 80% (**Demily et Thibaut, 2005**).

Le fait que l'étiologie de la schizophrénie soit encore inconnue, les facteurs génétiques impliqués sont insuffisants pour expliquer le phénotype. En réalité, des interactions entre des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux sont nécessaires pour que la maladie se manifeste.

Le système rénine-angiotensine (SRA) est un régulateur clé de la pression artérielle et de l'équilibre des fluides corporels, il a été lié à une variété d'autres activités dans le système nerveux central, y compris de nombreux liens avec les troubles mentaux et les processus cognitifs (**Wilms et al., 2005**) L'enzyme clé du système rénine-angiotensine est l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Le gène *ECA* humain contient un grand nombre de régions polymorphes qui peuvent être potentiellement utiles dans l'analyse génétique des populations (**Reider et al., 1999**) mais le polymorphisme d'insertion/délétion (I/D) qui est présent dans l'intron 16 est l'un des polymorphismes les plus étudiés dans la susceptibilité à la schizophrénie (**Howard et al., 1990**).

Au cours des dernières années, plusieurs études ont suggéré qu'un métabolisme altéré des folates peut augmenter la vulnérabilité à la schizophrénie (**Muntjewerff et al., 2005**). Un gène clé du métabolisme folate-homocystéine est le gène *MTHFR* (Méthylène-tétrahydrofolate réductase). L'enzyme MTHFR convertit irréversiblement le 5,10-méthylène-tétrahydrofolate en 5-méthyl-tétrahydrofolate qui est la forme circulatoire prédominante de folate et de donneur de carbone pour la reméthylation de l'homocystéine en méthionine. Une carence en MTHFR entraîne une concentration plasmatique élevée d'homocystéine totale (hyperhomocystéinémie) et une homocystinurie avec une distribution altérée des folates et un phénotype caractérisé par des lésions des systèmes nerveux et vasculaires (**Lajin et al., 2012**).

Un polymorphisme commun à un seul nucléotide dans le gène *MTHFR* a été signalé; Il s'agit d'une transition A/C dans l'exon 7 à la position 1298, connue sous le nom A1298C (rs1801131). Ce polymorphisme entraîne un changement d'acides aminés et une diminution

d'activité enzymatique. Les individus avec le génotype 1298CC ont une diminution d'environ 60% de l'activité enzymatique de ceux avec le génotype AA (**Van et al., 1998**).

Le but de cette recherche est de caractériser le profil épidémiologique et génétique des patients atteints de schizophrénie. Ce travail est divisé en deux parties:

- la première partie est une revue bibliographique dans laquelle nous avons décrit la schizophrénie (sur le plan anatomopathologique, épidémiologique, clinique et génétique).
- la deuxième partie : comprend d'une part, une étude statistique transversale examinant le rôle de certains facteurs de risque dans la survenue de la schizophrénie, et d'autre part, une étude moléculaire cas-témoin investiguant les associations possibles entre les polymorphismes I/D du gène *ECA* et le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* et la susceptibilité à la schizophrénie.

Le système nerveux est responsable d'un large éventail de fonctions. Il nous permet de sentir différentes choses (sensations), de parler (langage) et de nous souvenir d'expériences (mémoire), ainsi que d'émettre des signaux qui contrôlent nos mouvements corporels et nos organes internes. La fonction sensorielle, la fonction intégrative et la fonction motrice sont les trois fonctions de base en lesquelles ces activités sont divisées (**Mark et al., 1991**).

Le système nerveux est divisé en deux parties : le système nerveux central (SNC) qui comprend l'encéphale et la moelle épinière, et le système nerveux périphérique (SNP) qui comprend les nerfs. Ces deux systèmes sont étroitement liés et fonctionnent ensemble (**Lauralee, 2006**). Le SNP est divisé en deux composantes principales : le système nerveux somatique (SNS) et le système nerveux autonome (SNA) (**Eric, 1998**).

2. Système nerveux central (SNC)

Le SNC intègre toutes sortes de messages sensoriels afférents. Il est le siège des pensées, des émotions et des souvenirs. La plupart des influx nerveux qui provoquent la contraction des muscles et l'activité sécrétrice des glandes proviennent du SNC (**Mark et al., 1997**), le SNC comprend :

3.2. Encéphale

L'encéphale est une masse d'une forme spongieuse et molle d'un poids de 1,3 à 1,5 kg situé dans la boîte crânienne (**Morin, 2004**). Il est composé de domaines classés et répertoriés en fonction de leur position (de bas en haut), de leur complexité et de leur sophistication (du plus au moins spécialisé) au plus récent et plus spécialisé (**Sherwood, 2006**). L'encéphale mature est constitué de 3 parties principales soit le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral.

1.1.4 Cerveau

Le plus gros composant de l'encéphale est le cerveau. Il est très développé chez l'homme, représentant environ 80% du poids de l'encéphale. C'est l'organe le mieux protégé, d'une part parce qu'il baigne dans le liquide céphalo-rachidien, qui réduit les effets des chocs, et d'autre part parce qu'il est protégé par trois enveloppes : les méninges. Il est divisé en deux régions : un télencéphale et son cortex qui nous permet d'avoir un contrôle conscient de nos actions, et le diencéphale qui joue un rôle sur nos sensation et nos émotions (**Lauralee, 2006**).

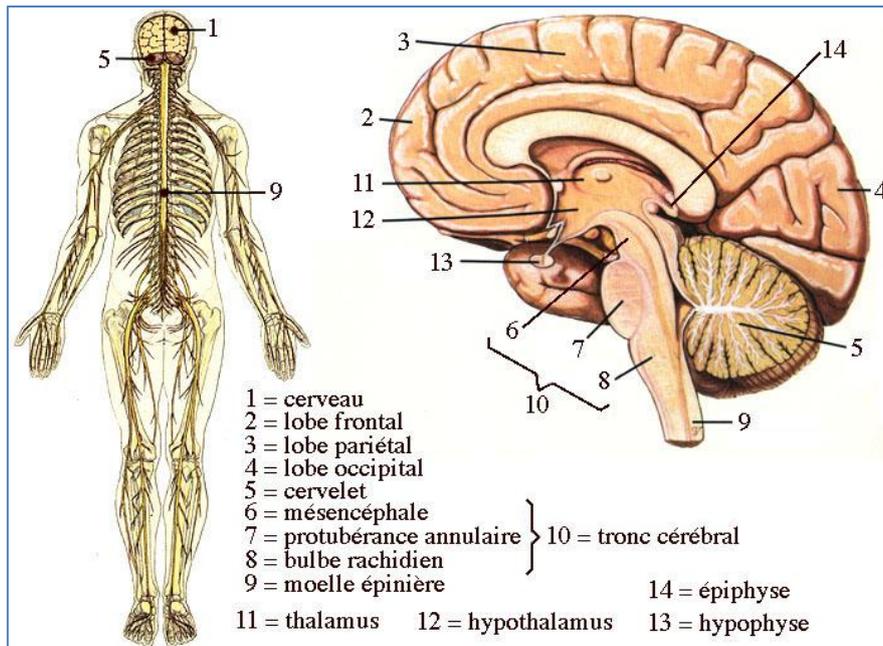


Figure 1 : Anatomie générale du système nerveux et de l'encéphale chez l'Homme (d'après Farish, 1993, adapté et modifié).

1.1.4.1 Télencéphale

C'est un nom qui désigne les deux hémisphères cérébraux : les hémisphères gauche et droit. L'hémisphère droit contrôle la plupart des actions de la partie gauche du corps, et vice versa. Le corps calleux est un pont de fibres nerveuses qui relie les deux hémisphères. Chaque hémisphère est constitué par une coquille périphérique de substance grise, le cortex cérébral, enveloppant la masse épaisse de la substance blanche. Dans la profondeur de la substance blanche est située une autre région de substance grise qui forme les noyaux gris centraux (Lauralee, 2006).

Le cerveau est divisé en lobes par les plis du cortex. Les fissures Sylvius et Rolando sont les deux principales scissures (Sally et Georg, 2001). Chaque hémisphère cérébral est divisé en 4 lobes:

Tableau 1: Les lobes de l'hémisphère cérébral (Widmaier *et al.*, 2013).

Le lobe	Lobe frontal	Lobe pariétal	Lobe occipital	Lobe temporal
Fonction	-La pensée et la mémoire, contrôle des muscles, le raisonnement, la parole et le langage	-Réception de l'information relative au toucher et à l'orientation spatiale	-Centre responsable de la vision	-Responsable de l'audition du goût, de la mémoire et du langage

1.1.4.2 Diencéphale

Le diencéphale est situé au-dessus du tronc cérébral et entouré des deux hémisphères cérébraux. Il est constitué principalement de deux thalami qui sont reliés entre eux par l'adhérence interthalamique et en dessous se situe l'hypothalamus, le diencéphale joue un rôle important dans la sensibilité, la motricité, l'apprentissage et la mémoire (Morin, 2004 ; Marieb et Hoehn, 2015).

1.1.5 Cervelet

Situé sous le lobe occipital et sous le tronc cérébral. Il est impliqué dans la coordination des mouvements, la marche et la station debout ... ect. Les pédoncules cérébelleux relient le cerveau au cervelet (Macko *et al.*, 1988).

1.1.6 Tronc cérébral

Le bulbe rachidien, la protubérance annulaire et le mésencéphale constituent cette structure qui relie le cerveau à la moelle épinière. Il garantit que la conscience est maintenue, que les cycles biologiques sont régulés, que la respiration est contrôlée et que le rythme cardiaque est contrôlé. La majeure partie des nerfs crâniens émergent à ce niveau (Mishkin *et al.*, 1983).

1.2 Moelle épinière

Est un long cylindre de tissu nerveux qui s'étend du tronc cérébral. Il remplit plusieurs tâches importantes, dont la première est de connecter le cerveau au système nerveux périphérique. Deuxièmement, c'est le centre intégrateur des réflexes rachidiens, qui

comprennent certains réflexes de base défensifs et posturaux ainsi que les réflexes d'évacuation viscérale pelvienne (**Lauralee, 2006**).

4. Système nerveux périphérique (SNP)

Le système nerveux périphérique est une partie constituée de ganglions, des nerfs à l'extérieur du cerveau et de la moelle épinière. Son rôle principal est de transférer des informations entre les organes et le système nerveux central. Le SNP, contrairement au SNC, n'est pas protégé par les os du crâne et de la colonne vertébrale, ni par la barrière hémato-encéphalique qui protège le SNC. Le SNP englobe à la fois le système nerveux somatique et le système nerveux autonome. Le SNP comprend aussi les nerfs crâniens, à l'exception du nerf optique et de la rétine, qui sont des extensions du diencéphale. La présence de cellules de Schwann, qui myélinisent une grande partie des axones périphériques, est une des particularités du SNP ; dans le SNC, ce rôle est assuré par les oligodendrocytes (**Bezanson, 2016**).

4.1. Système nerveux somatique

Est une composante du SNP impliquée dans la régulation volontaire des mouvements du corps par l'activation des muscles squelettiques. Les fibres efférentes, qui contrôlent la contraction musculaire, et les fibres afférentes, qui reçoivent des informations de l'extérieur, constituent le système nerveux somatique (**Fix, 2012**).

4.2. Système nerveux autonome

Le système nerveux autonome (SNA), également appelé système nerveux végétatif ou système nerveux viscéral, est la partie du système nerveux en charge des fonctions qui ne sont pas sous contrôle volontaire. Les muscles lisses, les muscles cardiaques, la plupart des glandes exocrines et certaines glandes endocrines sont tous sous son contrôle. Le SNA est constitué des neurones périphériques mais aussi centraux. Tous les nerfs et leurs renflements sont inclus dans le prolongement du système nerveux périphérique (ganglions nerveux). Il existe deux types de nerfs : les nerfs crâniens et les nerfs spinaux (**Hervé et Guénard, 2009**).

5. Neurones

Ce sont des cellules communicantes responsables de la propagation et le traitement de l'information. Elles sont constituées de deux parties distinctes : une partie cellulaire est la zone où se trouve la matière grise, avec à son extrémité de petits prolongements appelés dendrites, et une seconde partie est la zone étendue appelée axone (**Cailloce, 2011**).

5.1. Structure des neurones

Le neurone est composé d'un corps cellulaire (ou soma), de deux types de prolongements ; les dendrites et l'axone (**Benahmed et al., 2012**).

Le corps cellulaire (soma) contient :

- le cytoplasme : dans lequel baignent les organites habituels ; réticulum endoplasmique, appareils de Golgi, des mitochondries, et les éléments du cytosquelette ; qui sont microtubules, des microfilaments et des neurofilaments.
- et un noyau : qui contient les chromosomes nécessaires à la synthèse des protéines neuronales.

Les dendrites : les dendrites sont des prolongements de longueurs variables, de diamètre qui diminue en allant du corps cellulaire vers l'extrémité distale. Les dendrites reçoivent les connexions provenant d'autres neurones; Par l'intermédiaire des synapses. Les dendrites conduisent de façon essentiellement « passive » les phénomènes électriques depuis leur extrémité distale vers le corps cellulaire. Les dendrites et le soma sont des structures spécialisées dans la réception et l'intégration des informations en provenance des autres neurones.

L'axone : l'axone prend son origine au niveau du cône axonal (cône d'implantation). L'axone a un diamètre régulier (reste constant). Il conduit l'information de façon « active » sous forme de potentiel d'action (PA) (**Benahmed et al., 2012**).

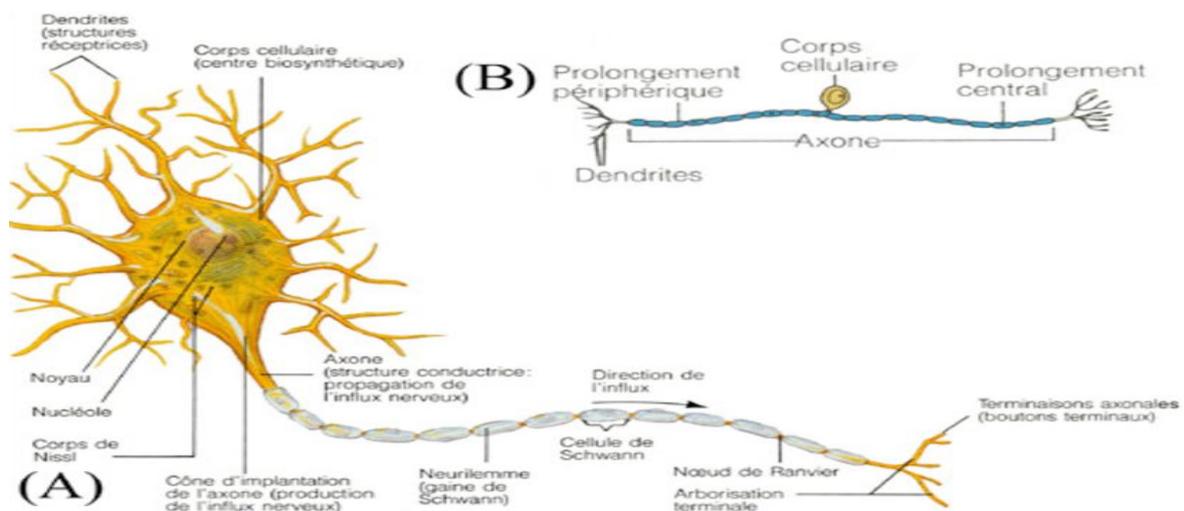


Figure 2: Structure d'un neurone (**Belle, 2011**).

9. Historique

Le terme de schizophrénie a été introduit à la seconde moitié du XIX^{ème} siècle, bien que les symptômes aient été observés depuis bien plus longtemps (**Christian, 2005**). Cette pathologie était diagnostiquée la première fois par le médecin français Philippe PINEL en 1809, après en 1860 MOREL a fait des recherches sur l'étiologie organique de la pathologie et il a évoqué le concept de dégénérescence mentale (**Dalery et Damato, 1999**).

En 1895, KRAEPELIN a défini la « démence précoce » et c'était à ce moment-là, les premiers symptômes positifs se révèlent sous forme d'hallucinations, par la suite HECKER décrit la schizophrénie hébéphrénique où prédomine la symptomatologie dissociative et déficitaire, avec une pauvreté ou une absence du délire exprimé. Puis, KAHLBAUM précise la catatonie, comme un défaut de mouvement pointant le déficit psychomoteur.

En 1911, BLEULER propose le terme de schizophrénie, et en 1959 SCHNEIDER a fait des tentatives pour définir les critères de diagnostic de la schizophrénie, après FEIGNHER a poursuivi le travail qui a été initié. FEIGNHER a traité la schizophrénie à travers la psychanalyse, et il la décrit comme une faiblesse en développement personnel (**Revue française de psychiatrie, 2007**). En 1950, les neuroleptiques ont été découverts et ils ont apporté un progrès significatif dans la gestion de la schizophrénie. En fait, jusque-là, les traitements étaient très limités, car ils étaient principalement réduits à l'isolement et à la physiothérapie (**Cazin et al., 2002**).

En 1952, LABORIT, DELAY et DENIKER découvrent la chlorpromazine qui était le premier médicament à agir efficacement sur plusieurs symptômes de la schizophrénie, ce qui était un progrès dans le traitement de la schizophrénie et des autres psychoses, et le premier succès de la psychopharmacologie. En 1958, la Belgique a inventé l'halopéridol, il se montre plus efficace et surtout moins sédatif que le chlorpromazine (**Missa, 2006**).

10. Étymologie et synonymes

Le mot **schizophrénie** vient des mots grecs : **skhizein** qui signifie perte de l'unité, et **phrèn** qui signifie esprit. En 1911, le psychiatre suisse **BLEULER** a mis cette dénomination définitive de la «**schizophrénie**».

Plusieurs nominations peuvent être utilisées : trouble ou syndrome schizophrénique, psychose schizophrénique, aussi connu par schizomanie, schizonévrose et psychose (**Llora, 2004**).

11. Définition

La schizophrénie désigne une psychose-neuro-développementale qui exprime un déficit de développement du système nerveux central; c'est un trouble mental délicat multifactorielle qui affecte les pensées, les émotions, et le comportement du malade, ainsi que les relations avec les autres (**Ernest et al., 2018**). Ces perturbations aboutissent à une désorganisation profonde de la personnalité et à une atteinte des fonctions supérieures se qui se traduit par une perte de contact avec la réalité (**Ernest et al., 2018**).

Cette psychopathologie de forme sévère se caractérise par une impression de désintégration de la personnalité (**Gerrig et al., 2008**). Ainsi, le schizophrène ne construit pas « son monde » en relation avec les autres. Sa pensée se replie sur elle-même dans un fonctionnement de type autistique qui perturbe la relation à l'autre qui l'amène à s'isoler (**Francois, 2009**). Le trouble schizophrénique touche les deux sexes, mais elle est plus fréquente chez les hommes (**Benharrats, 2018**).

Le patient schizophrène se met dans une situation sociale difficile à cause de sa maladie chronique qui est à la base handicapante (**Odile, 2020**), ainsi que pour les membres de sa famille. Il existe diverses formes de la schizophrénie, certaines sont très symptomatiques, d'autres sont beaucoup plus discrètes.

11.1 Fausses idées sur la schizophrénie

La schizophrénie n'est pas une double personnalité. Elle affecte la cohérence de diverses émotions et pensées. Elle n'est pas causée par la mauvaise compagnie, la paresse, la mauvaise éducation, bien qu'elle est le résultat de plusieurs facteurs biologiques qui empêchent la maladie de s'aggraver. Certaines difficultés relationnelles et troubles professionnels peuvent être gérés avec le bon traitement. Si elles sont bien contrôlées, ces conditions peuvent construire une vie normale (**Ernest et al., 2018**).

11.2 Schizophrénie et la dépression

La dépression est un état mental courant marqué par la mélancolie, la perte d'intérêt ou de plaisir, la culpabilité ou une mauvaise estime de soi, des interruptions du sommeil ou de la nourriture, de la fatigue et une incapacité à se concentrer (**OMS, 2019**).

La dépression peut compliquer l'évolution de la schizophrénie, aggravant son pronostic. Cette dépression secondaire, ou dépression post-psychotique, doit être distinguée des symptômes négatifs, de la dyspnée neurogène du parkinsonisme induite par la sédation. Les fluctuations neurologiques, thymiques sont associées aux épisodes psychotiques aigus ainsi qu'à la phase schizoaffective de la schizophrénie.

Les taux de dépression associés à la schizophrénie varient de 6 à 75 %. De plus, il existe un continuum allant du trouble bipolaire à la schizophrénie.

Dans la schizophrénie, le schéma dépressif coïncide avec l'épisode psychotique le plus actif, tandis que le schéma dépressif suit cet épisode (**Franck, 2013**).

Le risque de suicide est nettement plus élevé que dans la population générale. Les pensées et comportements suicidaires doivent donc être pris très au sérieux. Ils doivent inciter les gens à demander de l'aide immédiatement.

12. Epidémiologie

La schizophrénie est classée par l'OMS parmi les dix premières causes de l'handicap dans le monde. Elle concerne aussi bien les femmes que les hommes, ces derniers semblant touchés par des formes plus précoces et invalidantes. Elle semble plus fréquente chez les personnes vivant en milieu urbain et celles ayant un parcours d'immigration (**OMS, 2019**).

Cette maladie touche plus de 23 millions de personnes dans le monde. Elle est plus fréquente chez l'homme (12 millions) que chez la femme (9 millions) (**OMS, 2019**).

La maladie se révèle généralement au cours de l'adolescence, entre 15 et 25 ans, mais elle débute le plus souvent plus tôt, sous une forme atténuée. La schizophrénie a une prévalence globale mondiale de 0,7% à 1% de la population mondiale de la forme chronique et une incidence moyenne de 15 pour 100 000, ce chiffre variant selon les régions et les études (**Kacha, 2015**).

En Algérie, la schizophrénie est une pathologie fréquente. Ainsi, on compte plus de 400,000 personnes atteintes avec une prévalence de 1,83% de la population générale (**Kasha, 2015**).

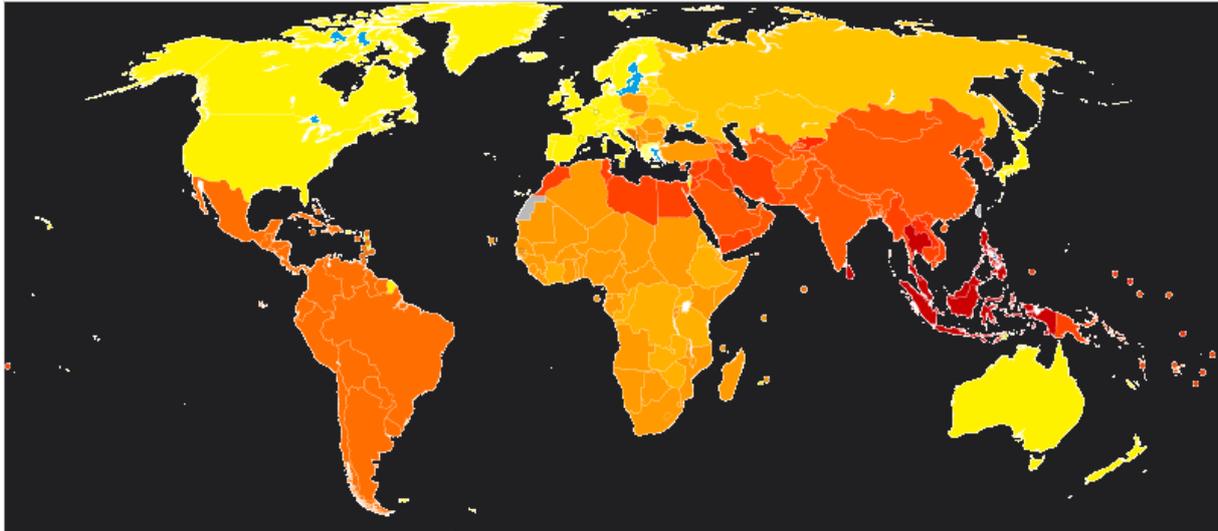


Figure 3 : Carte des pays touchés par la schizophrénie (Les plus touchées en rouge, moins touchés en jaune) (**Le figaro.fr**).

13. Diagnostic et symptomatologie

Malgré les progrès de l'épidémiologie, de la génétique et de la neuroimagerie, les psychiatres s'appuient toujours sur une anamnèse complète, un examen physique et des études de laboratoire pour diagnostiquer la schizophrénie, Il n'existe pas un examen biologique qui permet de confirmer le diagnostic de la schizophrénie, bien que certains examens psychologiques puissent aider à évaluer le fonctionnement de la personnalité et orienter le diagnostic vers cette dernière (**Rahman et Lauriello, 2016**).

Cette pathologie se traduit schématiquement par des manifestations productives, comme des idées délirantes ou des hallucinations, et des manifestations passives, comme un isolement social et relationnel (**OMS, 2019**). En pratique, elle peut être très différente d'un patient à l'autre, selon la nature et la sévérité des différents symptômes qu'il présente. Les principaux symptômes de la schizophrénie sont classifiés en trois catégories:

13.1 Symptômes positifs : l'adjectif "positif" fait référence aux symptômes qui sont "ajoutés" aux fonctions mentales normales par la maladie, elle représente les idées délirantes et les hallucinations, ainsi qu'une désorganisation de la pensée, du discours et du comportement (**Ernest et al., 2018**).

13.1.1 Hallucinations

L'hallucination est la perception de quelque chose qui n'existe pas, que les autres ne peuvent pas percevoir, mais qui fait partie de la réalité de l'halluciné (**François, 2009**).

Les hallucinations les plus courantes chez la personne aux prises avec la schizophrénie sont les hallucinations auditives ; Le patient entend des voix qui peuvent commenter son comportement, le juger, l'insulter, l'avertir de dangers imaginaires ou lui ordonner d'accomplir certains actes (Ernest *et al.*, 2018). Ils peuvent concerner tous les sens: auditives, visuelles, olfactives ou encore cénesthésiques (sensation de courant électrique) (François, 2009).

Tableau 2: Les différents types d'hallucination (Franck, 2013)

Hallucinations cénesthésiques	Hallucinations olfactives	Hallucinations verbales et auditives
Les hallucinations cénesthésiques incluent une fausse perception de la sensibilité à la profondeur. Par exemple, il peut s'agir d'une sensation de chaleur à l'intérieur de l'abdomen, l'impression de ressentir le rapport d'une sensation étrange au niveau du crâne.	Elles sont moins fréquentes que les hallucinations verbales. Les patients peuvent signaler qu'ils sentent une mauvaises odeurs, qui sont interprétées comme le résultat des gaz que leurs voisins diffusent dans leur maison de manière nocive	Les hallucinations auditives et verbales sont les types les plus courants d'hallucinations schizophréniques (certains patients, cependant, entendent des sons ou de la musique). Ils peuvent prendre la forme d'hallucinations sensorielles ou non sensorielles, dans lesquelles les voix sont entendues dans l'intimité du cerveau plutôt que via les oreilles.

13.1.2 Délire

Les idées délirantes sont des convictions profondes qui ne cadrent ni avec la réalité ni avec la culture à laquelle appartient la personne ; Le schizophrène croit à son délire, et il est impossible de le raisonner car il résiste à toutes les tentatives qui sont faites pour prouver qu'il se trompe

Ce sont des croyances que le patient croit toujours vraies malgré la présence de preuves du contraire. Le patient peut aussi être convaincu qu'il est Dieu ou qu'il est le centre des événements autour de lui (Ernest *et al.*, 2018).

13.1.3 Troubles de la pensée

La pensée désorganisée est déduite d'un discours non structuré, un schizophrène n'a pas la capacité d'établir des liens entre ses pensées et à communiquer clairement. Dans de rares cas, le discours peut impliquer des mots sans signification qui ne peut pas être compris, on l'appelle parfois le pouvoir des mots (**Ernest et al .,2018**).

13.1.4 Automatisme mental

Les patients atteints d'automatisme mental ont l'impression que la pensée se produit automatiquement, hors de leur contrôle. Dans l'automatisme mental, les patients ne se sentent pas contrôlés par les autres, contrairement à ce que rapportent les personnes atteintes de RPS (**Franck, 2013**).

13.2 **Symptômes négatifs**: ou “ **déficitaires** ” marqués par des comportements passifs, il existe plusieurs classes qui décrivent cette symptomatologie:

13.2.1 Manque de motivation

Un schizophrène a du mal à finir ses activités et à effectuer ses objectifs, ce qui conduit à une perte de vivacité (**Debbie et al .,2018**).

13.2.2 Perte du sentiment de plaisir

Le patient devient différent, se désintéresse des activités dans lesquelles il s'investissait beaucoup auparavant, il perd totalement la sensation du plaisir.

13.2.3 Isolement et le retrait social

Le patient s'isole dans sa chambre, abandonne ses amis et devient irritable si on tente de l'approcher. Il se coupe peu à peu de la réalité (**vidal.fr, 2018**).

13.2.4 Apathie

L'apathie est présente lors des différentes phases de la schizophrénie. Ses conséquences sur le fonctionnement global des patients sont importantes. Actuellement, la définition de l'apathie dans la schizophrénie est encore sujette à de nombreuses questions et notamment celle de son amalgame avec d'autres symptômes tels que l'avolition, l'apragmatisme, ou l'athymhormie. En effet, dans la littérature, certains auteurs décrivent les patients apathiques en utilisant le terme d'avolition ou d'apragmatisme (**Yazbek et al., 2013**).

Tableau 3 : Symptômes négatifs de la schizophrénie (**Franck, 2013**)

Symptômes	Description
Aboulie	Déficit de la volonté
Anergie	Perte d'énergie
Anhédonie	Incapacité à ressentir du plaisir
Apathie	Incapacité à réagir
Apragmatisme	Déficit de la capacité à entreprendre des actions
Désintérêt	Absence d'investissement du monde environnant
Froideur affective	Restriction de l'expression émotionnelle
Incurie	Incapacité à prendre soin de soi
Retrait social	Diminution des échanges interpersonnels

13.2.5 Troubles cognitifs

La schizophrénie affecte le siège de fonction cognitive et de pensée. Les changements qu'elle fait peuvent être mineurs ou marqués, elle affecte des troubles qui entraînent des difficultés de socialisation chez une personne atteinte, il perd la capacité de :

- s'exprimer par le langage.
 - interpréter ce qui se passe autour d'elle.
 - comprendre et traiter l'information .
 - raisonner et faire preuve de jugement.
 - être attentive, se concentrer et faire appel à sa mémoire.
 - déchiffrer les messages non verbaux et comprendre les interactions sociales
- (Benharrats, 2018).**

13.3 Troubles de l'humeur

En raison des nombreux symptômes de la schizophrénie, il est très difficile pour les personnes atteintes de la maladie de reconnaître et d'exprimer leurs émotions. Les personnes atteintes de schizophrénie sont plus susceptibles d'être déprimées. Ils peuvent souffrir d'un

trouble anxieux, en particulier lorsqu'ils sont dépassés par leurs symptômes, et même avoir des idées suicidaires (Ernest *et al.*, 2018). Les symptômes positifs facilitent le diagnostic alors que les négatifs peuvent être interprétés comme une dépression, ce qui peut retarder le diagnostic de plusieurs années.

14. Types de schizophrénie

14.1 Schizophrénie paranoïde

C'est la forme la plus fréquente; Elle se caractérise par une prédominance de symptômes positifs, les hallucinations et les idées délirantes (Vaglio, 2016).

14.2 Formes hébéphréniques

L'hébéphrénie est une forme particulière de la maladie: elle représente 20% des schizophrènes, se caractérise par un retrait social " rentrant dans le cadre de ce que l'on appelle un syndrome autistique ou déficitaire". Il est associé à un **isolement**, *dégradation des résultats scolaires due à un manque cognitif, et à des échecs soudains dans la vie professionnelle à cause d'un manque de motivation* (Vaglio, 2016).

14.3 Formes dysthymiques

La maladie est caractérisée par des indicateurs de la schizophrénie, tels que des symptômes maniaques ou dépressifs. Ces troubles sont similaires aux troubles bipolaires, mais ils diffèrent en ce qu'ils durent au moins deux semaines et sont accompagnés de délires ou d'hallucinations (Vaglio, 2016).

14.4 Schizophrénie catatonique

Les formes catatoniques de schizophrénie sont rares. Elles se caractérisent par la présence de troubles moteurs spécifiques, ses principaux symptômes sont la catalepsie, une activité motrice excessive stérile non influencée par des stimulations extérieures, un négativisme, des positions ou mouvements bizarres ou stéréotypés, ainsi que les attitudes en miroir. La catalepsie est une suspension complète de l'activité motrice volontaire. L'attitude du patient est figée dans une position qui reste modifiable par l'observateur, dans le cadre d'une flexibilité cirreuse. Expression d'une moindre intensité, la stupeur est l'absence d'activité motrice volontaire, sans que le patient ne soit figé dans une attitude bizarre et plastique (Franck, 2013).

15. Étiologie

La schizophrénie est une maladie complexe dont les facteurs étiologiques sont multiples mais la véritable cause reste encore inconnue. Plusieurs Hypothèses étiopathogéniques établissant la relation entre la cause et le mécanisme de la pathologie ont été proposées (Llora, 2004):

15.1 Hypothèse Socio-environnementale

Ce facteur extrinsèque est susceptible d'augmenter le risque de développer la maladie (Byrne *et al.*, 2004 ; Llora, 2004; Schneider, 2009; Benharrats, 2018; OMS, 2019) :

- le stress
- le statut de célibataire
- vivre dans un environnement pauvre
- la vie en milieu urbain
- le soutien social insuffisant
- les bouleversements dans la vie affective
- la pression de performance au travail ou dans les études
- certaines émotions exprimées de la part de l'entourage (hostilité, attitude envahissante, agressivité)
- consommation d'alcool, de drogues (cannabis) et de tabagisme

15.2 Hypothèse neurochimique

Sur une base de recherches neurochimiques et psychopharmacologiques sur l'autisme et la schizophrénie, les symptômes de cette dernière sont attribuables par une augmentation anormale de la production de dopamine dans certaines zones du cerveau (Abu-Akel, 2003)

15.3 Hypothèse neurodéveloppementale

Certains troubles qui surviennent pendant la période périnatale (pendant la grossesse et juste après la naissance) peuvent provoquer un déséquilibre dans la maturation du cerveau du bébé et une modification des connexions entre les cellules nerveuses. Aussi, il peut être le résultat d'un fœtus exposé à une infection pendant la grossesse ou d'une complication qui endommage le cerveau du nouveau-né au moment de la naissance (Schneider, 2009).

15.4 Hypothèse infectieuses

Il peut y avoir une origine virale, bactérienne ou parasitaire.

Borna virus, le virus de l'influenza; Il existe un lien entre ce virus et des maladies mentales comme la schizophrénie, ceci a été suggéré sur la base de plusieurs études sérologiques. La participation infectieuse dans le développement de la schizophrénie a été évoquée sur la reconnaissance d'un déséquilibre saisonnier des naissances chez les patients schizophrènes.

Sur le plan parasitologique, une infection aiguë par le toxoplasme peut produire des symptômes positifs de type schizophrénique comme un délire ou des hallucinations (**Schneider, 2009**).

15.5 Hypothèse génétique

La génétique est un facteur important pour l'apparition de la maladie. Les risques de développer une schizophrénie sont plus élevés s'il existe un membre de la famille qui est atteint. Cependant, le simple fait d'avoir une prédisposition génétique ne signifie pas que l'on développera la maladie (**Byrne et al., 2004**).

16. Traitement de la schizophrénie

L'utilisation de médicaments est souvent la première étape du traitement de la schizophrénie. La psychothérapie avec des séances d'information et autres formes d'aide psychologique. D'autres facteurs doivent être pris en compte pendant le traitement. En premier lieu: la famille joue un rôle important dans l'amélioration du malade; où le counseling familial aide les personnes atteintes de schizophrénie et leurs familles à comprendre et à gérer les défis de la maladie (**Ernest et al., 2018**).

Les infirmiers, les psychiatres, les psychologues, les ergothérapeutes, les ludothérapeutes, et les diététiciens peuvent faire partie de l'équipe thérapeutique, l'objectif du traitement est d'aider la personne à élaborer un plan de rétablissement. La reprise du contrôle nécessite une relation de collaboration et de confiance avec les membres de l'équipe (**Ernest et al., 2018**).

16.1 Traitements médicamenteux

Les antipsychotiques sont les médicaments les plus couramment utilisés pour traiter les symptômes de la schizophrénie. Ils sont fréquemment associés à des prescriptions utilisées pour d'autres symptômes de troubles mentaux, tels que les régulateurs d'humeur (stabilisateurs d'humeur), les sédatifs et les antidépresseurs, ainsi que les médicaments antipsychotiques à effets secondaires. Les antipsychotiques (également appelés neuroleptiques) sont des médicaments utilisés pour traiter les symptômes de la psychose, tels que les hallucinations et les délires. Ces médicaments aident les personnes atteintes de psychose grave à atténuer les

symptômes et à soulager ou faire disparaître la désorientation pendant quelques heures ou quelques jours, mais cela peut prendre plus longtemps. À long terme, les antipsychotiques peuvent aider à éviter d'autres épisodes de psychose (**Ernest *et al.*, 2018**).

Les antipsychotiques sont utiles pour la majorité des patients atteints de schizophrénie, mais ils peuvent avoir des effets secondaires importants. L'objectif du traitement médicamenteux est d'aider les personnes à cesser de consommer des drogues. Les symptômes seront soulagés tandis que les effets indésirables seront réduits au minimum. Un tableau récapitulatif des différents types d'antipsychotiques est présenté en annexe 1.

16.2 Electro-convulsivothérapie

La thérapie électroconvulsive peut être conseillée si les médicaments ne soulagent pas les symptômes de la schizophrénie ou si la personne atteinte de schizophrénie est profondément déprimée. L'ECT tel qu'il est utilisé aujourd'hui est considérablement différent des électrochocs décrits dans les films. Les patients reçoivent désormais un relaxant musculaire et la procédure se déroule sous anesthésie générale. Un léger courant électrique est appliqué d'un côté ou des deux côtés de la tête, et la personne traitée ne bouge que très peu. Le traitement comprend une série de séances, généralement trois par semaine. En concertation avec le médecin, le nombre total de séances et leur fréquence sont déterminés (**Ernest *et al.*, 2018**).

16.3 Stimulation magnétique transcrânienne

La stimulation magnétique transcrânienne (smt) est un nouveau type de traitement qui utilise des impulsions magnétiques pour stimuler les cellules nerveuses du cerveau. Ce traitement est utilisé en conjonction avec des médicaments. Son utilité est encore étudiée par les chercheurs (**Ernest *et al.*, 2018**).

16.4 Traitements psychosociaux et le soutien psychosocial

Le traitement et le soutien psychosociaux aident les gens à établir des objectifs et à les atteindre (par exemple, une meilleure adhérence, soins personnels, poursuite des études, recherche d'un [meilleur] emploi) et de développer d'autres compétences utiles au rétablissement. Les options de traitement et de soutien sont déterminées par les besoins de la personne et les services disponibles (**Ernest *et al.*, 2018**).

16.5 Hospitalisation, soutien intensif et soutien communautaire

Avec un soutien et un traitement appropriés, vous pouvez faire en sorte que la schizophrénie n'interfère pas avec les activités quotidiennes d'une personne, ou du moins

qu'elle ne le fasse pas de manière significative. Toutefois, pendant une phase active de la maladie, un séjour temporaire à l'hôpital peut être nécessaire. Le but de l'hospitalisation est de donner les soins dont une personne a besoin pour retrouver sa santé mentale et reprendre ses activités normales (**Ernest et al., 2018**).

Pendant le séjour à l'hôpital, la famille peut jouer un rôle important en aidant la personne et l'équipe soignante à planifier la sortie de l'hôpital et ce qui se passera ensuite, notamment en fournissant des soins intenses et en se renseignant sur les services locaux au cas où quelqu'un aurait besoin de ces services pour s'adapter (**Ernest et al., 2018**).

Les personnes atteintes de schizophrénie peuvent nécessiter une hospitalisation, notamment si elles sont agressives ou suicidaires, ou si elles ignorent leurs besoins les plus fondamentaux. La durée du séjour à l'hôpital varie de quelques jours à plusieurs semaines. Les objectifs de traitement et de rétablissement, ainsi que les plans pour les atteindre, sont établis au cours de cette phase. Les patients ont des rencontres individuelles avec des médecins, infirmières et autres professionnels (**Ernest et al., 2018**).

16.6 Rétablissement et prévention de la rechute

La pratique de la psychiatrie s'est développée au fil du temps, tout comme la façon dont sont perçues les personnes qui reçoivent des soins de santé mentale. Auparavant, on pensait que la schizophrénie était une maladie chronique qui s'aggravait et que les personnes qui en étaient atteintes devaient être soignées pour le reste de leur vie, souvent dans des institutions. Ce n'est plus le cas aujourd'hui (**Ernest et al., 2018**).

Le rétablissement n'est plus considéré comme un état d'absence totale de symptômes, mais plutôt comme un processus dans lequel les personnes reprennent progressivement le contrôle de leur vie et tentent de lui donner un sens. Les personnes atteintes de schizophrénie peuvent désormais s'attendre à avoir leur mot à dire sur la façon dont leur traitement est planifié et sur la façon dont elles vivent leur vie. Elles peuvent s'attendre à vivre dans la communauté et à mener une vie heureuse.

L'héritabilité et la transmission familiale de la schizophrénie (SZ) sont connues depuis plusieurs décennies; Cependant, malgré les preuves évidentes d'une composante génétique, il a été très difficile d'identifier les gènes responsables spécifiques (Van *et al.*, 2016). Étant donné que la schizophrénie a un héritage polygénique, il a été difficile de trouver des gènes de susceptibilité grâce à la cartographie génétique. L'une des premières stratégies utilisées pour étudier la contribution génétique de la psychose a été l'enquête sur les aberrations chromosomiques rares. Ces troubles ont été signalés comme ayant un phénotype semblable à celui de la schizophrénie. Par exemple, la délétion au niveau de la région 22q11 présente directement des symptômes similaires à ceux de la schizophrénie à une fréquence de 18%. Ces personnes ont plus de chances de développer la maladie (Tiwari *et al.*, 2010).

Des études sur l'adoption ont montré que les enfants adoptés de parents biologiques atteints de schizophrénie ont un risque plus élevé d'être atteints (5,6%) que les enfants adoptés de parents biologiques sains (0,9%).

Dans les méthodologies de recherche récentes en génétique de la schizophrénie, deux approches sont utilisées :

- **Études d'association à grande échelle sur l'ensemble du génome : *Genome Wide Association Study* (GWAS)**

Il existe des variations de séquence entre deux individus qui affectent le patrimoine génétique des deux. Ces variations peuvent être nucléotidiques *single nucleotide polymorphism* (SNP) ou des variantes du nombre de copies : elles sont alors appelées *copy numbertvariants* (CNV).

Les SNP sont communs, stables et uniformément dispersés dans le génome. Ils représentent la grande majorité des variantes génétiques du génome humain, ainsi que plus de 90 % de toutes les variantes individuelles. L'utilisation de GWAS a démontré que la relation de plusieurs SNP chez le même individu peut favoriser la schizophrénie. Chaque SNP comporte une petite chance de contracter la maladie; Cependant, la combinaison de plusieurs SNP chez la même personne peut entraîner une susceptibilité. Ce processus peut être impliqué dans le phénomène d'agrégation de la schizophrénie dans les familles.

Les GWAS, qui ont été menées à grande échelle, ont amélioré notre compréhension des polymorphismes communs avec des effets limités qui sont impliqués dans la schizophrénie. Ils comparent la présence de centaines de milliers de SNP dans les populations de patients schizophrènes à des populations témoins, dans le but de trouver des SNP qui sont plus fréquemment observés dans les populations de patients schizophrènes.

Une étude basée sur une analyse de trois études GWAS distinctes a identifié 42 SNP capables de prédire le développement de la schizophrénie avec une précision de plus de 80 %. La présence de ces SNP chez une seule personne peut être hautement prédictive (mais pas définitive) d'une maladie avec un score de gravité élevé (**Tiwari *et al.*, 2010**).

- **Études des variations du nombre de copies de gènes ou de segments chromosomiques : caryotype moléculaire**

L'hybridation génomique comparative, l'analyse de la puce chromosomique et la puce d'hybridation génomique comparative sont d'autres termes pour le caryotype moléculaire. Il permet l'investigation du nombre de copies d'ADN (CNV). Pour chaque région du génome analysée, un rapport d'intensité de fluorescence entre l'ADN du patient et l'ADN de contrôle est calculé; Cela permet la visualisation de portions supprimées ou dupliquées du génome, (on parle alors de micro délétions ou micro duplications).

Chez les personnes atteintes de schizophrénie, la présence de nouveaux CNV (CNV novo), qui ne sont pas nécessairement pathogènes, serait augmentée. Les gènes affectés par ces altérations sont principalement impliqués dans le neuro-développement, en particulier le contrôle glutamatergique, corroborant les résultats des enquêtes GWAS. Des CNV liés à la schizophrénie ont été découverts sur de nombreux chromosomes, couvrant de nombreux gènes impliqués dans la transmission synaptique, la migration neuronale, le métabolisme des neurotransmetteurs, entre autres activités, cette étude confirme que la CNV de novo est impliquée dans plus de la moitié des types sporadiques de schizophrénie (**Tiwari *et al.*, 2010**).

2. Consanguinité et schizophrénie

Les quelques études épidémiologiques existantes dans des populations consanguines et/ou isolées géographiquement confirment qu'il existe une association significative entre consanguinité et troubles mentaux et un risque plus élevé de schizophrénie ou de troubles bipolaires chez les descendants de couples consanguins. Il existe une composante génétique forte et complexe dans la prédisposition aux troubles psychotiques qui a été confirmée dans de nombreuses études. Cependant, la base génétique de ces troubles reste mal comprise. Les études GWAS au cours des 10 dernières années ont identifié quelques associations faibles. Un modèle impliquant de nombreuses variantes rares a été soutenu par la découverte récente des CNV (Copy Number Variants) et leur association statistiquement significative avec des troubles psychiatriques tels que la schizophrénie, les troubles bipolaires et l'autisme. L'étude

des familles consanguines peut contribuer à identifier des variants rares dans des populations homogènes ayant conservé certains allèles (**Guermouche et al., 2015**).

3. Hérédité

L'hérédité ne se limite pas à un gène précis impliqué mais à l'association de plusieurs gènes (**Delesse, 2021**).

3.1. Mode de transmission

L'implication de la génétique dans la schizophrénie reste difficile à situer et jusqu'à aujourd'hui, on ne sait pas si ce facteur est :

- nécessaire mais pas suffisant (c'est-à-dire toujours présent mais nécessitant une composante supplémentaire non génétique pour déclencher son expression).
- nécessaire et suffisant.
- suffisant pour provoquer une pathologie dans un nombre important de cas, mais pas nécessaire dans tous les cas de schizophrénie.

Quatre modèles de déterminisme génétique sont développés :

3.1.1. Modèle hétérogène

Ce modèle implique au sein d'une famille, où on pourrait observer des formes génétiques hétérogènes avec un locus majeur peu commun, avec différents sous-types de schizophrénie. Selon ce modèle, la schizophrénie serait un ensemble de maladies diverses, chacune associée à un locus majeur, hérité de façon récessive ou dominante (**Ben-Tovim et Cushnie, 1986**).

3.1.2. Modèle monogénique

Selon ce modèle, la schizophrénie ne s'exprime que chez les homozygotes et en proportions variables chez les hétérozygotes car tous ces cas partagent un locus équivalent majeur avec une pénétrance variable (**Torrey, 1987**).

3.1.3. Modèle multifactoriel polygénique

Conformément à ce modèle, la schizophrénie serait le résultat de plusieurs combinaisons de gènes mutés ou polymorphes interagissant avec un ensemble de facteurs environnementaux, à la fois biologiques et psycho-sociaux (**Torrey, 1987**).

3.1.4. Modèle mixte

Regroupe les trois modèles: le modèle hétérogène, monogénique et le multifactoriel (**Schooler, 1961**). Donc, le mode de transmission de la schizophrénie n'est pas de type mendélien classique, c'est-à-dire ni autosomique dominant, ni récessif ni lié au chromosome X. Les hypothèses de transmission de la schizophrénie selon un mode autosomique dominant et récessif sont à exclure.

Ainsi, on devrait trouver 50% des enfants atteints en cas de transmission autosomique dominante et 25% en cas de transmission récessive si les deux parents sont porteurs du gène malade ; ce qui n'est pas le cas pour la schizophrénie. L'hypothèse de transmission liée au chromosome X est également à exclure car on retrouve autant de garçons atteints que de filles atteintes dans les familles de schizophrènes.

Les études d'agrégation sont plus en faveur de l'implication de plusieurs gènes dans le syndrome schizophrénique. De nombreux modèles impliquant plusieurs gènes ont été proposés. La transmission de ce syndrome est compatible avec un modèle multifactoriel qui combinerait les effets de plusieurs gènes ayant chacun un rôle équivalent mineur. L'existence d'un gène majeur unique ne peut cependant pas être exclue dans certaines familles (**Gottesman et al., 1987**).

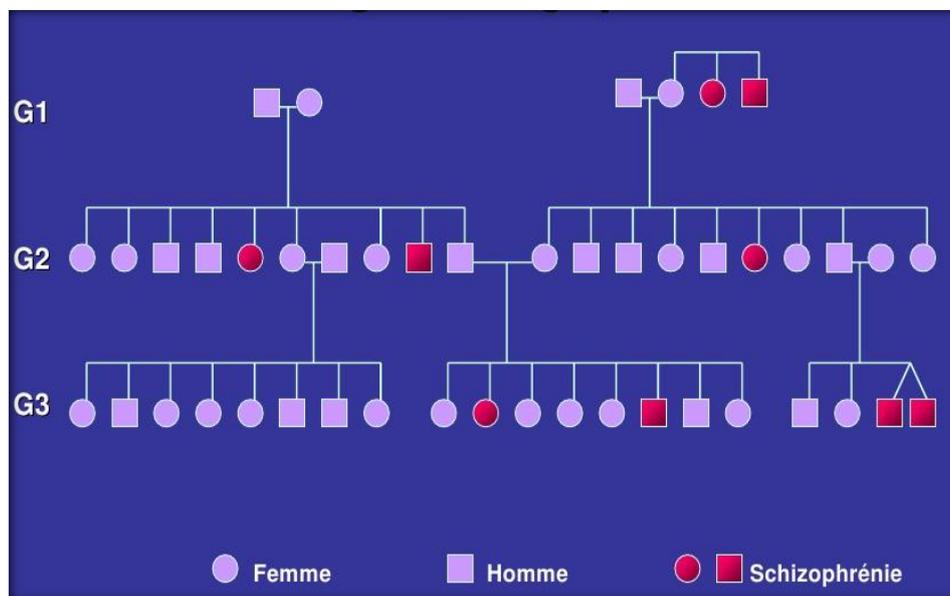


Figure 4: Exemple d'un arbre généalogique de la schizophrénie (« <https://fr.slideshare.net/schizophrénie/schizophrénie> » s. d.)

4. Epigénétique

L'épigénétique est l'étude des mécanismes qui modifient l'expression des gènes de manière réversible, transmissible et adaptative sans modifier les séquences d'ADN. C'est quand l'environnement influence la génétique (**Drouet, 2021**).

Dans les organismes eucaryotes multicellulaires, les processus épigénétiques sont reconnus pour jouer un rôle dans la différenciation et le développement cellulaire. Bien qu'ils aient le même ADN, ils permettent aux cellules du même organisme de se différencier en une variété de types cellulaires. Des altérations épigénétiques peuvent également survenir plus tard dans la vie d'un organisme, par exemple à la suite d'une exposition à un élément environnemental particulier (**Rivollier et al., 2014**).

Les histones sont le centre des études épigénétiques. La recherche épigénétique en psychiatrie a démontré que l'hétérochromatine chez les schizophrènes était moins compacte, ce qui pourrait représenter une sensibilité plus élevée des histones H1 aux signaux de décondensation (**Chaumette et al., 2017**).

Certains gènes sont inhibés par un manque d'acétylation des histones : les chercheurs ont travaillé avec des échantillons de cerveau post-mortem de schizophrènes, ont pu préserver les interactions ADN-histone post-mortem et étudié les modifications des histones. Dans les régions du cerveau qui inhibent l'expression des gènes, les échantillons de cerveau schizophrène présentaient des niveaux d'acétylation des histones inférieurs à ceux des échantillons de cerveau sain. Cette découverte est significativement plus importante chez les jeunes schizophrènes (**Chaumette et al., 2017**).

5. Gènes impliqués dans la schizophrénie

4.8 Gène Protocadherin Alpha 3 (*PCDHA3*)

Ce gène code pour une protéine qui aide à la formation de connexions intercellulaires dans le cerveau. De nouvelles mutations ont été découvertes : un seul changement de nucléotide dans le *PCDHA3* inhibe la fonction de la protéine protocadhérine, indiquant un mécanisme plausible pour l'apparition des symptômes de la schizophrénie (**Charlotte, 2021**).

4.9 Gène du complément C4

Un acteur majeur de l'immunité situé sur le chromosome 6, plus particulièrement sur le locus responsables du complexe d'histocompatibilité. Selon les experts, certaines mutations du gène du complément C4, prédisposent à la schizophrénie. Le complément C4 est exprimé

plus fortement à la suite de ces altérations. Il est détecté en plus grande quantité chez les patients schizophrènes que chez les témoins (**Aswin et al., 2016**).

4.10 **Délétion 22q11.2**

Le syndrome de délétion 22q11.2 (22qDS) est un syndrome génétique associé à une expression phénotypique variable qui inclut généralement la schizophrénie. Environ 1% des patients atteints de schizophrénie ont cette délétion (**Bassett et Chow, 2008**).

4.11 **Gène Dysbrevin-bindingprotein 1 (DTNBP1)**

La Dysbindine est une protéine de 40 kDa qui se lie selon un enroulement en spirale à la bêta-Dystrobrevine dans les muscles et le cerveau. Il est à noter que la Dysbindine est maintenant référencée comme DTNBP1 car une autre protéine plus longue a récemment été découverte sous le nom de Myospryne et se trouve désormais notée DTNBP2. Des mutants de dysbindine exprimés chez la souris ont été utilisés pour identifier les fonctions des isoformes dysbindine-1 et leurs contributions potentielles aux phénotypes de la schizophrénie. Des preuves convaincantes indiquent que la dysbindine influence la neurotransmission et contribue ainsi aux dysfonctionnements cognitifs dans la schizophrénie. Chez la plupart des patients atteints de schizophrénie, le niveau d'expression de la dysbindine est réduit dans l'hippocampe et le cortex préfrontal (**Van et al., 2003**).

4.12 **Gène Nuclear receptor subfamily 2 group E member 1 (NR2E1)**

Le gène *NR2E1*, également connu sous le nom de TLX est situé sur le chromosome 6q21 en tant que locus de susceptibilité prometteur pour la schizophrénie. Il est exprimé dans les cerveaux fœtaux et adultes humains, régule la prolifération des cellules souches neurales adultes et est impliqué dans la neurogenèse. Il a été démontré que la perturbation conditionnelle de ce gène entraîne des altérations de la neurogenèse hippocampique et de l'apprentissage spatial (**Wang et al., 2020**).

4.13 **Gène Laminine alpha 2 (LAMA2)**

LAMA2 code pour la chaîne laminine alpha 2, qui constitue l'une des sous-unités de la laminine 2 et 4 et se lie à ITGA6, une cible prénatale biaisée. Des mutations homozygotes dans *LAMA2* conduisent avec une pénétrance variable à la dystrophie musculaire congénitale caractérisée par une atteinte du SNC, y compris des anomalies de la substance blanche, des troubles cognitifs, des convulsions et des défauts de migration neuronale (**Xu et al., 2012**).

4.14 **Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)**

Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) est impliqué dans le développement, la différenciation et la plasticité neuronale. Un polymorphisme fonctionnel d'un seul nucléotide qui entraîne une substitution de la valine (Val) à la méthionine (Met) au niveau du codon 66 (Val66Met) a été lié à une altération de la fonction neurocognitive chez les adultes en bonne santé et identifié comme un locus de risque pour une gamme de troubles neuropsychiatriques, y compris la schizophrénie (**Lin et al., 2019**).

6. Gènes de l'étude

5.1 Gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)

Parmi les gènes polymorphes impliqués dans le déterminisme de la schizophrénie, l'enzyme de conversion de l'angiotensine, il code pour une protéine clé du système rénine angiotensine, c'est une dipeptidyl-carboxypeptidase de nature glycoprotéique qui dépend du zinc et du chlorure. L'ECA a été découverte par Skeggs, au milieu des années 1950 (**Skeggs et al., 1956 ; Skeggs, 1993**).

Il s'agit d'une enzyme ubiquitaire largement présente dans tous les tissus des mammifères et dans les fluides corporels (**Esen et Demircan, 2015**); L'ECA est exprimé dans plusieurs tissus, y compris le rein, le cœur, les poumons, l'endothélium vasculaire, les tissus cutanés, articulaires, cérébraux et testiculaires. Cette enzyme existe sous trois formes:

-une forme membranaire qui est pourvue de peptide d'ancrage, de poids moléculaire 160 kDa

-une forme circulante soluble et légèrement plus petite, résulte d'un clivage protéolytique au niveau de la partie ancrée à la membrane cellulaire, de PM 140 kDa,

-une forme testiculaire de PM 90 KD (**Borah et al., 2011**).

5.1.1 Structure de la protéine ECA

L'ECA contient 1340 acides aminés parmi lesquels figurent 14 résidus de cystéines et 17 sites de N-glycosylation, elle est composée de quatre domaines différents: un court domaine intracellulaire carboxy-terminal de 24 acides aminés, un domaine transmembranaire hydrophobe de 20 acides aminés servant d'ancrage de la protéine dans la membrane cellulaire et deux domaines extracellulaires ayant entre eux une forte homologie (60 %) et possédant chacun un site actif pouvant lier le zinc (Figure 9) (**Nigel et al., 1996**).

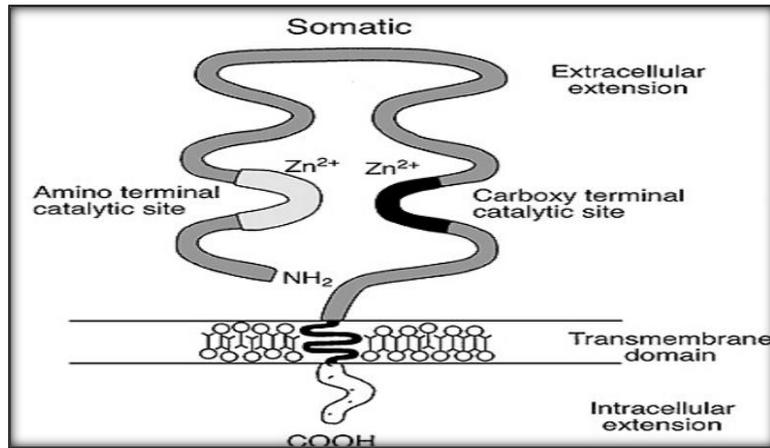


Figure 5: Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Dzau *et al.*, 2001).

La structure de la forme testiculaire de l'ECA, montre un seul des deux domaines extracellulaires de la forme somatique (Figure 10) (Borah *et al.*, 2011).

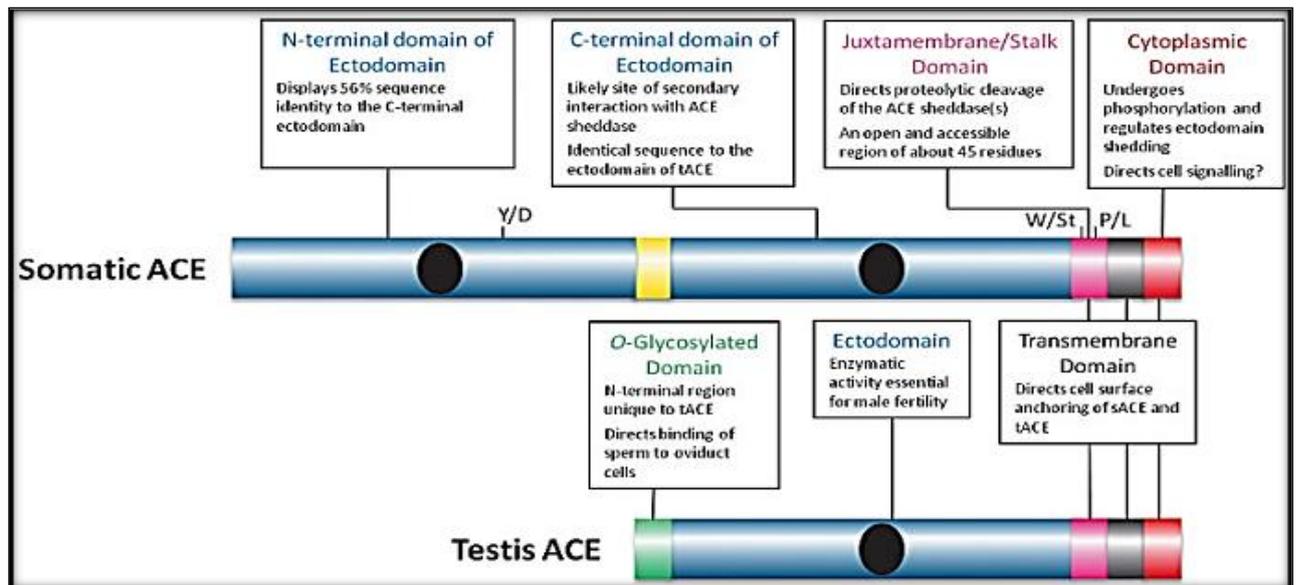


Figure 6 : Structure des ECA somatique et germinale (Ehlers *et al.*, 2012)

5.1.2 Fonctions de l'ECA

L'ECA intervient dans le système rénine-angiotensine et dans le système kinine kallikréine (SKK)(Figure 11). Elle est impliquée dans le maintien de la pression artérielle et l'équilibre hydrominéral par différents mécanismes telles que la vasoconstriction, la libération de l'aldostérone suite à une rétention du sodium et de l'eau, la régulation de l'équilibre sanguin intra-rénal, la stimulation de la soif et la libération de la vasopressine et des catécholamines (Laraqui et Lefebvre, 2008).

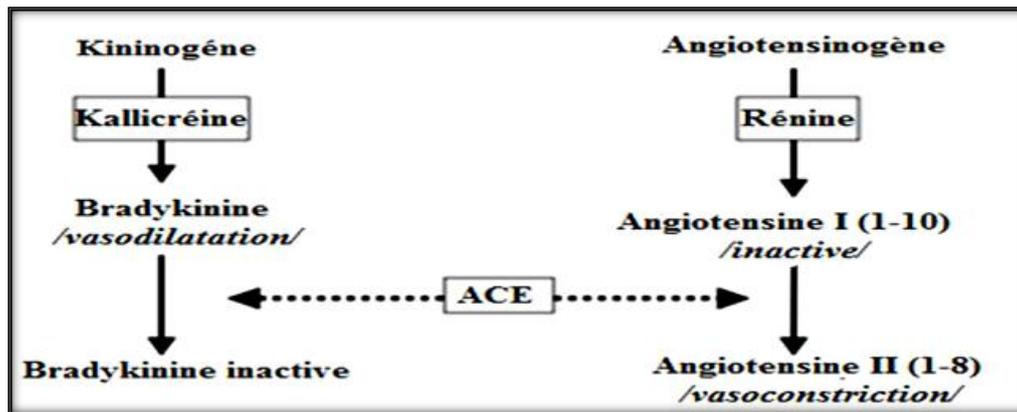


Figure 7 : Système rénine angiotensine et kinine kallicréine (Tabatabaei *et al.*, 2006).

La fonction principale de l'ECA est : de transformer l'Angiotensine I inactif en Angiotensine II actif, par ailleurs elle dégrade la bradykinine en kinines inactives et les peptides neuronaux tels que : la substance P, les enképhalines, la LH-RH. Un taux élevé d'ECA dans le plasma ainsi que dans les parois des vaisseaux favoriserait la formation d'angiotensine II et la dégradation de la bradykinine (Le Chatelier *et al.*, 2013).

L'ECA est une métalloprotéase de zinc dont l'activité enzymatique dépend de la présence, d'une part, d'un atome de zinc et, d'autre part, d'un autre atome de chlore qui, ensemble, modifie la conformation allostérique du site, lui conférant sa spécificité pour des substrats dipeptides (Esen *et al.*, 2015).

5.1.3 Gène *ECA*

Le gène *ECA* se trouve sur le bras long du chromosome 17, en 17q23, sa taille est de 21 Kb ; Il contient 26 exons intercalés par 25 introns. La taille des exons varie de 88 pb (exon 16) à 481 pb (exon 26) et celle des introns de 150 pb (introns 17 et 25) à 2000 pb (intron 20), ainsi son transcrit mature, possède une taille de 4,3 Kb. Il est traduit en une protéine de 1340 AA (Liu *et al.*, 2013).

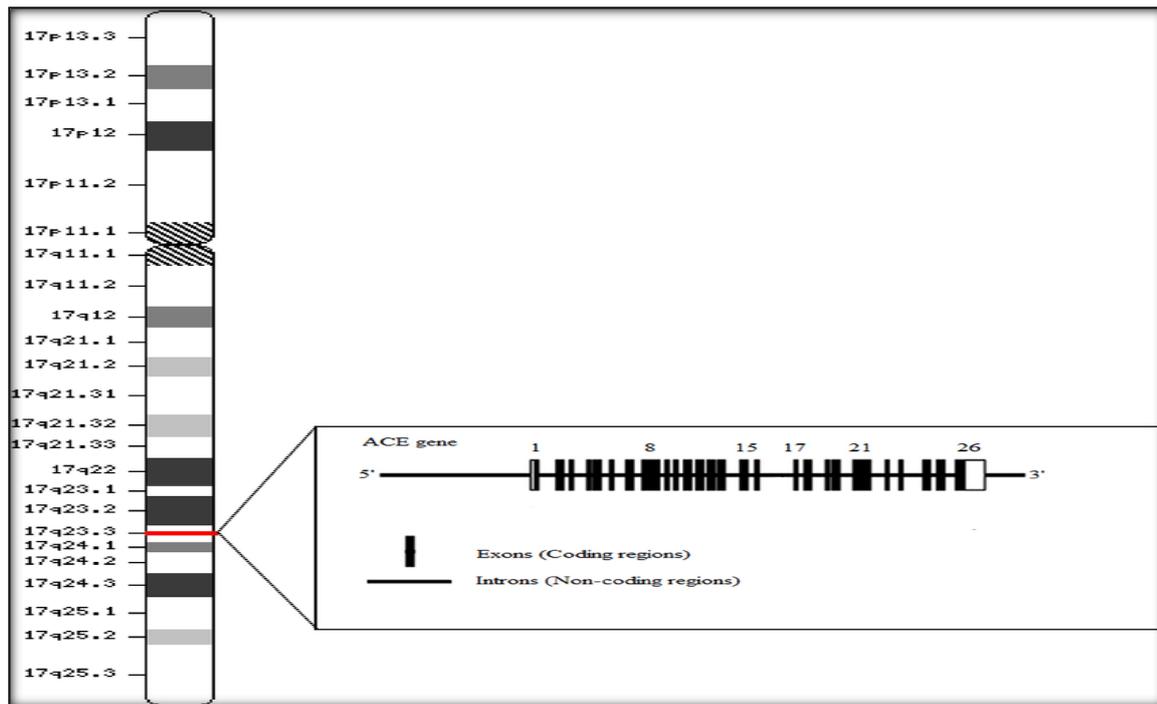


Figure 8: Localisation du gène *ECA* sur le chromosome 17(Ahmad *et al.*, 2021)

Il existe deux promoteurs qui contrôlent la transcription du gène *ECA*, donnant place par épissage alternatif : à une *ECA* **somatique** cosmopolite dans l'organisme, codée par les exons 1 à 26 mais sans l'exon 13, et par épissage des exons 1 à 13 et traduction des exons 13 à 26 en une *ECA* **testiculaire**. Cette dernière est nécessaire à la fertilité masculine (Liu et Lu, 2013)

5.1.4 Polymorphismes de l'*ECA*

Il a été répertorié plus de 160 polymorphismes génétiques pour le gène *ECA*, dont la plupart sont des polymorphismes nucléotidiques simples (SNPs), ainsi, seulement 34 de ces polymorphismes sont situés dans les régions codantes et 18 d'entre eux sont des mutations faux-sens selon le National Center for Biotechnology Information (NCBI) (Tabatabaei *et al.*, 2006).

Le clonage de l'ADNc de l'*ECA* a permis d'identifier un polymorphisme génique d'Insertion (I)/ Délétion (D) d'un fragment intronique de 287 pb, riche en séquence Alu, au sein de l'intron 16 (Soubrier *et al.*, 1988). La présence singulière de formes délétées ou insérées pour une séquence de 190 pb reflète l'existence de deux allèles : I (Insérée) de 490 pb et D (Délété) de 190 pb et définit le polymorphisme du gène *ECA* I/D (Rigat *et al.*, 1990 ; Laraqui, 2006).

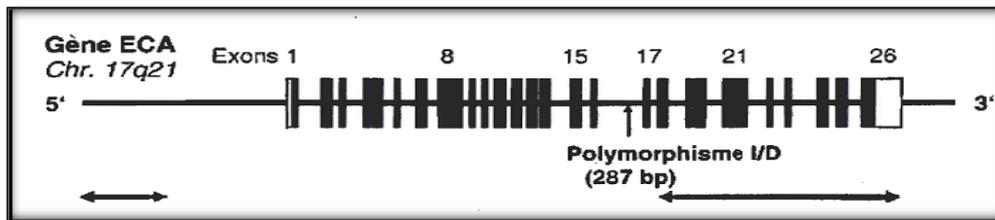


Figure 9 : Localisation du polymorphisme I/D du gène *ECA* (Lefebvre, 2008).

5.1.5 Schizophrénie et polymorphisme I/D du gène *ECA*

La schizophrénie est un trouble dont la cause est encore à l'étude. Plusieurs chercheurs se sont penchés sur le lien entre la schizophrénie et un certain nombre de gènes. Sur la base de la découverte que l'activité centrale de l'ECA est modifiée chez les personnes atteintes de schizophrénie, il a été identifié comme un candidat possible.

L'ECA agit comme un puissant modulateur et neurotransmetteur pro-inflammatoire au niveau de cerveau, en effet, cette enzyme joue un rôle important dans la régulation de la croissance et de la différenciation des cellules neuronales (Kranzhöfer *et al.*, 1999).

Non seulement l'ECA assure la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, il peut aussi métaboliser d'autres peptides, comme la substance P, les enképhalines, la neurotensine et la dynorphine, qui interagissent à la fois avec la sérotonine et la dopamine (Jenkins, 2008).

Chez des patients atteints de la schizophrénie, il a été observé des concentrations élevées d'ECA dans la voie nigrostriale, les ganglions de la base et le liquide céphalo-rachidien (Strittmatter *et al.*, 1985; wahlbeck *et al.*, 1993), et que l'hydrolyse et la perte principale de la substance P dans le cerveau engendrée par l'ECA ont été associées à la schizophrénie.

Le polymorphisme d'insertion/délétion du gène *ECA* peut jouer un rôle dans la susceptibilité à la schizophrénie et également dans la sévérité de ses symptômes dépressifs (Hui *et al.*, 2015).

5.2 Gène de la Méthylène Tétrahydrofolat Réductase (*MTHFR*)

Le 5,10-Méthylènetétrahydrofolate réductase a été isolé en 1962, du foie d'un cheval, puis du foie d'un porc. Dans le cytoplasme, il existe sous forme d'homodimère.

Il est composé de 656 acides aminés et dispose d'un site de liaison FAD. Les isoformes de la protéine humaine sont respectivement de 77 KDa et 70 KDa. Avec l'aide du NADPH, il convertit le 5,10-méthylènetétrahydrofolate (5,10-CH₂-FH₄) en 5-méthyltétrahydrofolate (5-CH₃-FH₄)(Kurzawski *et al.*, 2015). La MTHFR catalyse la réaction irréversible :



Figure 10 : Réaction de catalyse de la MTHFR (Kurzawski *et al.*, 2015).

5.2.1 Gène de la MTHFR

Le gène MTHFR est localisé en 1p36.3. Il est composé de 12 exons. Le promoteur de ce gène n'a pas de boîte TATA mais contient des îlots CpG, une région CAAT et des sites de liaison pour plusieurs facteurs de transcription tels que de nombreux facteurs de transcription SP1, AP1 et AP2 possibles (Kurzawski *et al.*, 2015).

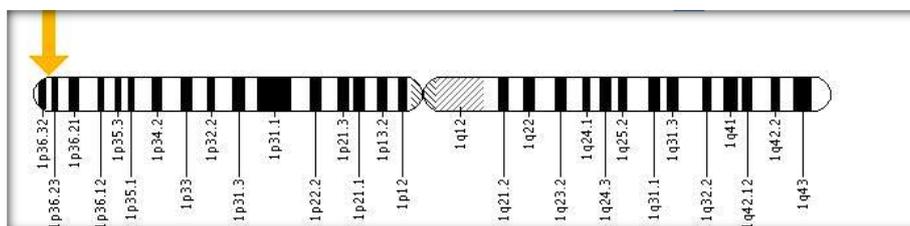


Figure 11 : Localisation du gène de la MTHFR sur le chromosome 1 (Kurzawski *et al.*, 2015).

5.2.2 Structure et fonctions et de la protéine

Le gène MTHFR produit une protéine catalytique active de 77 KDa avec 656 acides aminés et un domaine catalytique qui contient un site de liaison de coenzyme. Elle est impliquée dans la méthylation de l'ADN, des protéines, des neurotransmetteurs et des phospholipides, entre autres. La méthylation de l'ADN est importante pour préserver l'intégrité génomique et réguler l'expression des gènes (Kurzawski *et al.*, 2015).

L'enzyme MTHFR est un homodimère de 150 kilodaltons trouvée dans le cytoplasme, principalement dans la rate, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse; Son expression est la plus élevée dans les testicules, intermédiaire dans le cerveau et les reins, et la plus faible dans les autres tissus. MTHFR est composée de deux domaines : un domaine catalytique et un domaine de régulation (Koenig *et al.*, 2020).

La protéine MTHFR maintient un pool suffisant de folate circulant et évite d'augmenter les taux d'homocystéine lorsqu'elle est active. Une activité protéique réduite, d'autre part, provoque une baisse des niveaux de folate, une réduction de la biodisponibilité de la méthionine ainsi qu'une augmentation des concentrations d'homocystéine (Botto et Yang, 2000).

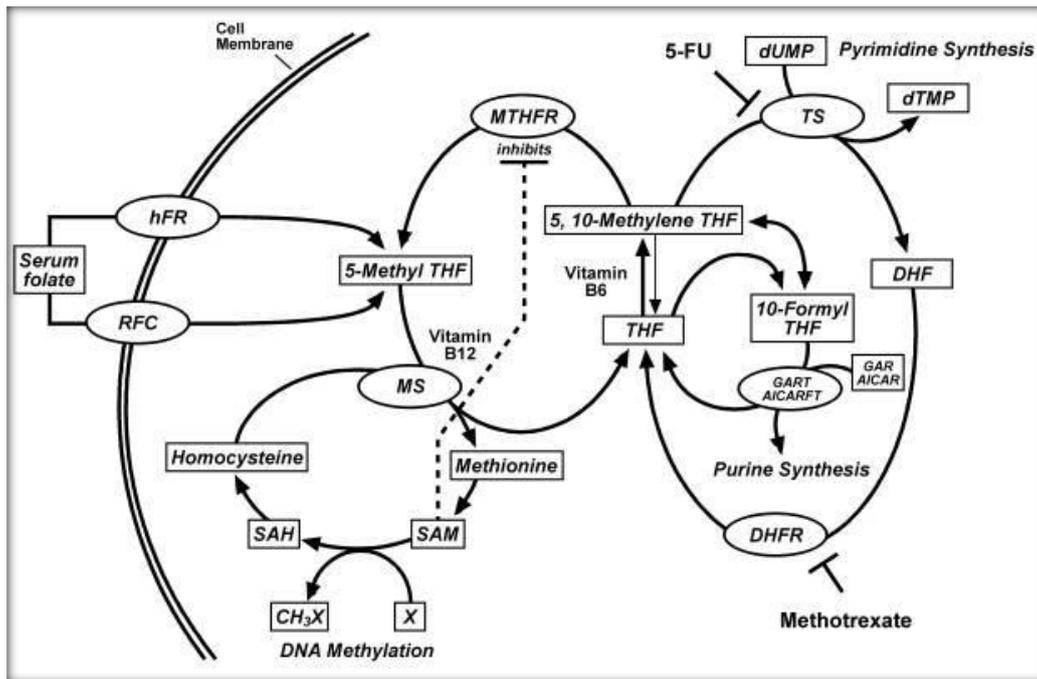


Figure 12: Fonctions de la protéine MTHFR

5.2.3 Polymorphismes de la *MTHFR*

Une soixantaine de polymorphismes ont été identifiés dans le gène *MTHFR*, dont les plus fréquents sont les polymorphismes C677T et A1298C, qui sont responsables de la production d'une version thermolabile de la protéine MTHFR (Wu *et al.*, 2017).

5.2.3.1 Polymorphisme C677T

Il s'agit d'une conversion d'une cytosine en thymine dans l'exon 4 du gène *MTHFR* hérité de manière autosomique récessive. Cette mutation provoque le remplacement d'une alanine par une valine en position 222 de la protéine MTHFR, qui se trouve dans le domaine catalytique de l'enzyme à proximité du site de liaison du cofacteur FAD (Wu *et al.*, 2017).

5.2.3.2 Polymorphisme A1298C

Il s'agit d'une mutation de l'exon 7 qui provoque la production de glutamate à la place de l'alanine. Au niveau protéique, la protéine résultante a une réduction modeste de l'activité enzymatique au niveau fonctionnel (60%). Contrairement à ceux avec la mutation C677T, les homozygotes et les hétérozygotes avec la mutation A1298C n'ont pas de niveaux élevés d'homocystéine ou de faibles niveaux de folate.

Lorsque les deux variations génétiques C677T et A1298C sont combinées chez la même personne, le résultat est un profil similaire à celui des homozygotes C677T, avec des niveaux d'homocystéine plus élevés et une réduction des niveaux de folate (**Botto et Yang, 2000**).

5.2.3.3 Association du polymorphisme *MTHFR* avec la schizophrénie

La schizophrénie est définie par des anomalies cognitives héréditaires, telles que des problèmes de mémoire épisodique (ME) (**Eisenberg et al., 2013**). L'importance des variables génétiques dans la mémoire est reconnue depuis longtemps. Les gènes impliqués dans la voie dopaminergique, ainsi que le *MTHFR* et la catéchol - O-méthyltransférase, pourraient être impliqués dans les processus sous-jacents (COMT). La mutation *MTHFR* C677T a été liée à une incidence plus élevée de schizophrénie et de troubles cognitifs chez les patients, et elle peut affecter la voie de signalisation de la dopamine en modifiant la méthylation de la COMT en amont (**Grove et al., 2015**).

Des défauts de méthylation de la région promotrice COMT, qui sont hautement héréditaires, ont été liés à la physiopathologie de la schizophrénie (**Abdolmaleky et al., 2006; Mill et al., 2006**). La mutation *MTHFR* C677T peut entraîner une diminution de la méthylation du promoteur COMT, une augmentation de l'expression de COMT et une altération de la fonction du système de signalisation de la dopamine. Il a été démontré que les altérations fonctionnelles du cerveau influencent les performances mémorielles altérées (**Lindenberg et Weinberger, 2006**).

1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive de type cas-témoins, réalisée sur une période de deux mois, allant du 1^{er} avril 2021 au 25 mai 2021. Elle a été entreprise au niveau du service de psychiatrie du l'EPH BENSMAIN Belkacem de Djebel el Ouahch de Constantine et de l'EHS de Oued El Othmania de la wilaya de Mila.

L'extraction d'ADN a été réalisée dans le laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire du pôle de recherche Chaab Ersas, Université frères Mentouri Constantine 1. La PCR et la PCR/RFLP ont été effectuées au niveau du laboratoire de biologie moléculaire de la faculté SNV de l'université frères Mentouri Constantine 1.

2. Patients et témoins

Notre étude a porté sur deux populations :

- population de 28 patients, il s'agit de sujets des deux sexes, atteints de schizophrénie.
- population de 25 témoins, tout sexe confondu présumés en bonne santé.

Ces sujets ont été recrutés selon des critères d'exclusion et d'inclusion :

2.1 Critères d'inclusion

- **Patients** : tous les patients présentant une schizophrénie franche diagnostiquée par des médecins spécialistes, dans un état stable acceptant de faire le prélèvement.
- **Témoins** : sujets présumés sains.

2.2 Critères d'exclusion

- Les malades refusant de faire le prélèvement.
- Les malades ayant subi une transfusion sanguine
- Les témoins présentant des antécédents familiaux de schizophrénie ou toute autre psychose.

3. Méthodes utilisées

3.2 Recueil des données

Chaque participant a été soumis à un questionnaire approprié accompagné d'un consentement éclairé, dans le but d'identifier l'implication de certains facteurs de risque tels que la présence d'antécédents familiaux, le tabac, ainsi que le mode de vie. Pour avoir tous les

renseignements cliniques individuels, une analyse des dossiers a également été effectuée. Un exemple du questionnaire et du consentement sont placés en annexe 2 et 3.

3.3 Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin recommandé pour l'extraction de l'ADN est réalisé dans des conditions stériles au niveau du pli du coude par des professionnels de la santé (Infirmier(e)s). Après pose d'un garrot, les prélèvements ont été collectés dans des tubes contenant de l'EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique) qui est un inhibiteur des DNase et des nucléases et qui préserve l'intégrité moléculaire de l'ADN (5 à 10 ml de sang ont été prélevés). Les tubes portent des étiquettes portant les noms et prénoms des sujets ainsi que la date du prélèvement.

3.3.1 Conservation des prélèvements

Les prélèvements sanguins sont acheminés immédiatement au laboratoire dans une glacière. L'extraction d'ADN a été procédée sur du sang frais. Dans certains cas d'impossibilité technique, l'extraction a été différée puis réalisée sur du sang stocké pendant 7 jours à + 4°C. Nous n'avons pas été contraint à congeler nos échantillons. Elle peut aussi se faire sur du sang congelé.

3.4 Etude moléculaire

Notre étude moléculaire s'est déroulée selon 2 étapes : une étape d'extraction d'ADN suivie d'une PCR (Polymerase Chain Reaction) directe pour la recherche du polymorphisme I/D du gène *ECA* ou d'une PCR/RFLP pour le génotypage du polymorphisme A1298C du gène *MTHFR*.

3.4.1 Extraction d'ADN

Toutes les études moléculaires nécessitent la disposition d'échantillons d'ADN ou d'ARN, les leucocytes sanguins représentent la source majeure d'ADN. La technique d'extraction doit être adaptée à l'échantillon, à la nature du génome, au nombre de copies et de méthodes de biologie moléculaire utilisées ultérieurement (PCR, séquençage...). Les méthodes d'extraction des acides nucléiques sont diverses, celle idéale doit répondre aux critères suivants : elle doit être sensible, cohérente, rapide et facile à utiliser. Celle employée dans notre étude est la technique au NaCl.

3.4.1.1 Principe de la méthode d'extraction au NaCl

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

- un détergent, le **Sodium dodécyle sulfate (SDS)**, qui possède une action lytique sur les membranes cellulaires. Il inhibe les nucléases et dénature les protéines par destruction de leur structure tertiaire.
- une **protéinase K**, qui dénature et dégrade les protéines.
- le **NaCl** est utilisé pour digérer et précipiter les différentes protéines associées à l'ADN.
- le surnageant ainsi récupéré est traité par de **l'éthanol pur**, dans lequel une pelote de l'ADN se forme par précipitation.
- l'ADN est solubilisé en phase aqueuse (**Tris EDTA 10 :1**).

3.4.2 Génotypage du polymorphisme I/D de l'ECA

Le génotypage du polymorphisme de l'ECA a été réalisé en utilisant la technique de PCR classique suivie d'une électrophorèse sur gel d'agarose. Il permet la détection de la présence (allèle I, insertion) ou de l'absence (allèle D, délétion) d'une séquence de 287-pb dans l'intron 16 du gène ECA.

La PCR consiste en une succession cyclique de 3 étapes : dénaturation, hybridation et élongation.

- **Première étape: dénaturation thermique**

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

- **Deuxième étape: hybridation des amorces ou annealing**

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

- **Troisième étape: élongation et extension d'amorces**

Une ADN polymérase (Taq polymérase) allonge les amorces en y incorporant les désoxynucléotides complémentaires de la séquence de la matrice à laquelle est hybridée. La synthèse s'effectue dans le sens 5'→3' à 72°C (température optimale). A la fin du cycle, deux copies de la séquence d'ADN cible sont obtenues. Un nouveau cycle commencera par l'étape de dénaturation, suivie successivement des étapes d'hybridation et d'extension. A chaque cycle correspond le doublement du nombre de copies de la séquence cible. De manière générale 25 à 40 cycles sont effectués, générant un nombre considérable de copies de la séquence cible. L'amplification est exponentielle selon la formule 2^n à la puissance n, n représente le nombre de cycles, par exemple une PCR de 30 cycles génère théoriquement 2^{30} copies de cibles initialement présentes.

3.4.2.1 Préparation du milieu réactionnel (mix)

Le milieu réactionnel tamponné comprend tous les éléments nécessaires: les précurseurs nucléotidiques (dATP, dCTP, dTTP, dGTP), le cation $MgCl_2$ indispensable au bon fonctionnement de l'enzyme et à l'incorporation correcte des précurseurs, l'ADN polymérase et les amorces. A ce milieu est ajouté l'ADN extrait du milieu biologique à étudier. Pour cette étape, les réactifs utilisés dans la PCR doivent d'abord être dilués selon la formule suivante :

$$C1 \times V1 = C2 \times V2$$

Sachant que :

C1 : concentration initiale de chaque réactif (mentionnée sur le tube).

V1 : volume initial requis pour la dilution (inconnu).

C2 : concentration finale (mentionnée dans le protocole utilisé).

V2 : volume final (en fonction du nombre de tubes).

$$V1 = C2 \times V2 / C1$$

Le volume de chaque réactif est ensuite multiplié par le nombre de tubes (nombre d'individus), plus deux tubes (témoin négatif et positif).

Une fois que le volume initial (V1) est connu, le volume de l'eau distillée nécessaire pour la dilution de chaque réactif est calculé comme suit :

$$V2 - V1 = V \text{ eau distillée}$$

Tableau 4: Composants du milieu réactionnel pour la PCR des gènes *ECA* et *MTHFR*

Composants	Volume (µl)/tube de PCR
H ₂ O	4,02
MgCl ₂	0,3
Amorce sens	1
Amorce anti-sens	1
Tampon 10X	1
Taq polymérase	0,08
dNTP	1,6
ADN	1
Total	10

Les séquences d'amorces sens (F) et anti-sens (R) utilisées lors de la PCR du gène *ECA* sont:

Amorce	Séquence (5' _ 3')	Taille du fragment amplifié (pb)
ECA sens	5' GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T 3'	490
ECA antisens	5' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3'	

Après la préparation du mélange réactionnel, nous avons prélevé 9 µl de ce mélange et ajouté 1 µl d'ADN pour chaque patient, dans chaque micro tube de PCR.

Les conditions pour le déroulement des cycles d'amplification par PCR sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : Conditions de PCR pour le gène *ECA*

Nombre de Cycles	Étapes	T (°C)	Durée
N =35	Dénaturation initiale	94	30 min
	Dénaturation	94	30sec
	Hybridation	65	30sec
	Élongation	72	30sec
	Élongation finale	72	4 min

3.4.2.2 Contrôle de la PCR

- **Préparation du gel d'agarose à 2 %**

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

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

- **Migration électrophorétique et révélation de la PCR**

Dans chaque puits du gel, nous avons déposé 10 µl de produit d'amplification en présence de 2 µl d'un tampon de charge qui permet d'alourdir les fragments et de suivre le front de migration. Parallèlement, un échantillon sans ADN (blanc), est inclus dans la série à amplifier et sert de contrôle négatif (-).

Un marqueur de poids moléculaire 100pb est déposé dans le dernier puits pour déterminer approximativement la taille des fragments amplifiés.

Le dépôt se fait du côté cathode (-) et le système est soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant 1 heure.

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

- **Profil électrophorétique**

Le profil électrophorétique doit montrer une bande de 490 pb, représentant le génotype homozygote (insertion) I/I, une bande de 190 pb correspondant au génotype homozygote (délétion) D/D, et deux bandes de 190 et 490 pb pour le génotype hétérozygote I/D (Figure 17).

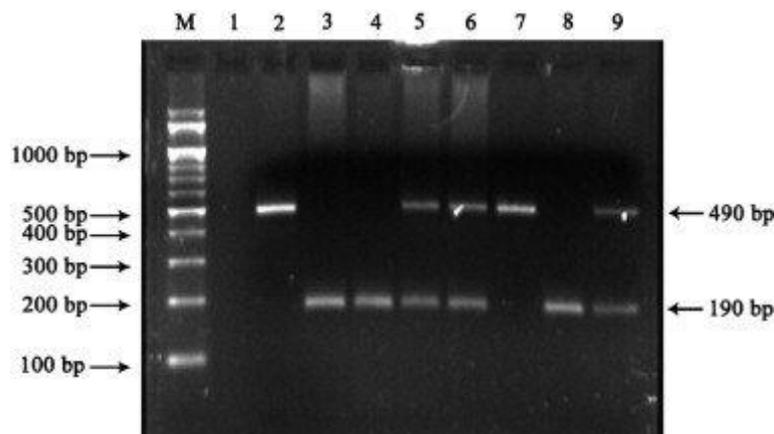


Figure 13: Électrophorèse sur gel d'agarose, montrant le schéma d'amplification du polymorphisme du gène *ECA* (I/D) (Vijayan *et al.*, 2014).

M représente le marqueur de taille de 100 pb. La piste 1 représente le contrôle négatif. Les pistes 2 et 7 montrent le génotype II (produit 490 pb), les pistes 5, 6 et 9 montrent le génotype ID (produits 490 et 190 pb) et les pistes 3, 4 et 8 montrent les génotypes DD (produit 190 pb).

3.4.3 Génotypage du polymorphisme A1298C du gène *MTHFR*

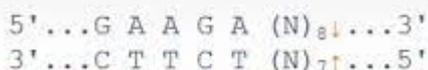
3.4.3.1 Préparation du mélange réactionnel

Le mélange réactionnel pour le génotypage du polymorphisme A1298C de la *MTHFR* a été préparé comme celui du gène *ECA*, sauf que, le volume final de la PCR était de 20µl afin d'avoir assez de produit de PCR pour faire la digestion. Les séquences des amorces employées pour l'amplification du fragment de 163pb étaient : sens : 5'-CTT TGG GGA GCT GAA GGA CTA CTA C-3' et antisens : 5'-CAC TTT GTG ACC ATT CCG GTT 3'.

Les mêmes conditions de PCR ont été utilisées pour l'amplification de ce polymorphisme.

3.4.3.2 Digestion des produits de PCR

Pour le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR*, nous avons utilisé comme enzyme de restriction la *MboII*. Le site de reconnaissance de l'enzyme est:



Dans notre étude, 10µl de l'amplifiat sont mélangés à 0,5µl d'enzyme de restriction *MboII*. L'ensemble, est ensuite incubé à 37°C pendant une nuit.

La mutation A1298C de l'exon 4 du gène *MTHFR* abolie un site de reconnaissance pour l'enzyme de restriction *MboII*. L'action de clivage de cette enzyme est détectée par une

variation du nombre et de la longueur des fragments de restriction obtenus après une digestion enzymatique.

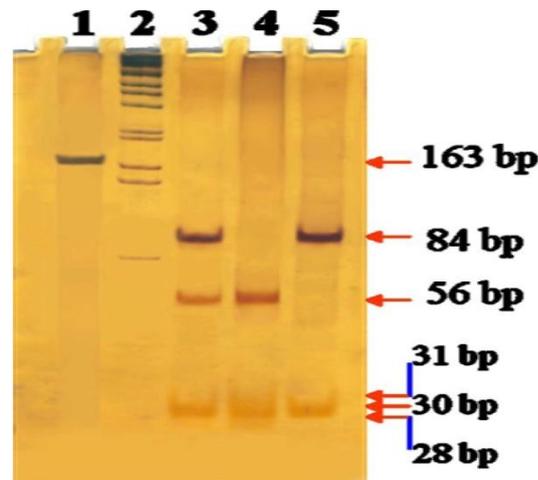


Figure 14 : PCR-RFLP du polymorphisme A1298C de la *MTHFR* via *MboII* (Aleyasin *et al.*, 2010)

piste 1 : produit PCR, piste 2 : marqueur de taille, piste 3 : hétérozygote AC, piste 4 : homozygote normal AA, piste 5 : homozygote mutant CC

3.4.3.3 Contrôle de la digestion

La migration des produits de digestion et la visualisation des fragments de restriction obtenus ont été accomplies dans les mêmes conditions que celles des produits PCR. Cependant, la petite taille de ces fragments, a nécessité la préparation d'un gel d'agarose plus résolutif à 3 %.

Dans chaque puits du gel, 10µl du produit digéré et 3µl de BBP sont déposés. La migration s'effectue sous un courant de 100 volts pendant 1h :15 min. Les fragments résultants sont ensuite visualisés sous UV.

3.5 Analyse statistique

Pour vérifier l'existence ou l'absence d'un lien substantiel entre les polymorphismes Insertion/Délétion du gène *ECA* et A1298C du gène *MTHFR* et la schizophrénie, de nombreuses approches et tests ont été réalisés. Nous avons utilisé l'Excel pour le calcul des moyennes des paramètres quantitatifs et le logiciel Epi info version 6.0 pour le calcul des OR et des p-value.

3.5.1 Moyenne et écart type

La moyenne de l'échantillon est un estimateur de la moyenne de la population déterminé à partir d'une collection (l'échantillon) de données sur une ou plusieurs variables

aléatoires. Le terme population fait référence à l'ensemble dans lequel l'échantillon a été prélevé. Elle est calculée selon la formule ci-dessous :

$$\bar{X} = \sum ni xi / N-1$$

Où :

X : moyenne

xi : variable

ni : valeur de la taille

N : taille totale de l'échantillon

L'écart type est une mesure utilisée afin de quantifier la quantité de variation ou de dispersion d'un ensemble de valeurs de données. Dans le cas d'échantillons, nous utilisons l'écart type de l'échantillon, qui calcule une estimation de l'écart-type de la population, nous pouvons le calculer en utilisant la formule ci-dessous :

$$\sigma = \frac{\sqrt{\sum (xi - \bar{X})^2}}{N - 1}$$

Où :

σ : écart type

Les variables quantitatives sont représentées sous forme de moyenne \pm écart-type.

3.5.2 Odds ratio (OR)

Un odds ratio (OR), est utilisé dans les études cas-témoins marquées par impossibilité de mesurer les risques de la maladie chez les sujets exposés et les non exposés, et également dans les plans d'études transversales et de cohorte (avec quelques modifications et/ou hypothèses). Est une mesure de l'association entre une exposition et un résultat pour comparer les probabilités relatives d'occurrence du résultat d'intérêt (par exemple, maladie ou trouble), compte tenu de l'exposition à la variable d'intérêt (par exemple, caractéristique de santé, aspect des antécédents médicaux), pour déterminer si une exposition particulière est un facteur de risque pour un résultat particulier, et pour comparer l'ampleur de divers facteurs de risque pour ce résultat. Pour calculer l'OR nous avons établi le tableau de contingence suivant :

Tableau 6: Tableau de contingence

	Patientes	Témoins	Total
Exposé	a	b	a + b
Non exposé	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b+ c+ d

Où :

a = nombre de patients exposés

b = nombre de contrôles exposés

c = nombre de patients non exposés

d = nombre de contrôles non exposés

Le rapport impair est calculé par la formule ci-dessous :

$$OR = a/c / b/d = a*d / b*c$$

OR = 1 L'exposition n'affecte pas les chances de résultat.

OR > 1 L'exposition associée à des chances de résultat plus élevées.

OR < 1 L'exposition associée à une moindre probabilité de résultat.

3.5.3 Intervalle de confiance

L'intervalle de confiance, ou IC, représente le niveau de certitude des résultats de la recherche. Il nous permet de calculer la marge d'erreur de l'échantillon sélectionné afin d'estimer le résultat réel à 95% en l'encadrant dans une fourchette. Plus cet échantillon est grand, plus il est représentatif, plus l'intervalle de confiance est faible, plus le résultat de l'enquête est précis. Les limites de confiance sont les deux valeurs qui définissent l'intervalle. L'utilisation d'une proportion fixe de 95% est purement arbitraire. Certains auteurs utilisent un intervalle de confiance de 90% ou 98%.

3.5.4 Choix de la p-value

La P mesure la probabilité que toute différence observée entre les groupes soit attribuable au hasard. Son calcul donne des informations sur l'importance des différences de fréquence des allèles entre les patients et les témoins. Une valeur P proche de 0 indique que la différence observée n'est pas susceptible d'être due au hasard, et donc que la différence de

distribution entre les populations de patients et de contrôles pour un marqueur donné est statistiquement significative, et le marqueur génétique étudié, dans ce contexte, peut être considéré comme associé, alors qu'une valeur P proche de 1 indique qu'il n'y a pas de différence entre les groupes autre que le hasard, et donc le marqueur génétique étudié peut être considéré comme associé.

1. Caractéristiques générales des patients

1.1 Répartition des patients selon le sexe

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

Tableau 7 : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Hommes		Femmes		Total
	n	%	n	%	
Schizophrènes	25	89,29	3	10,71	100

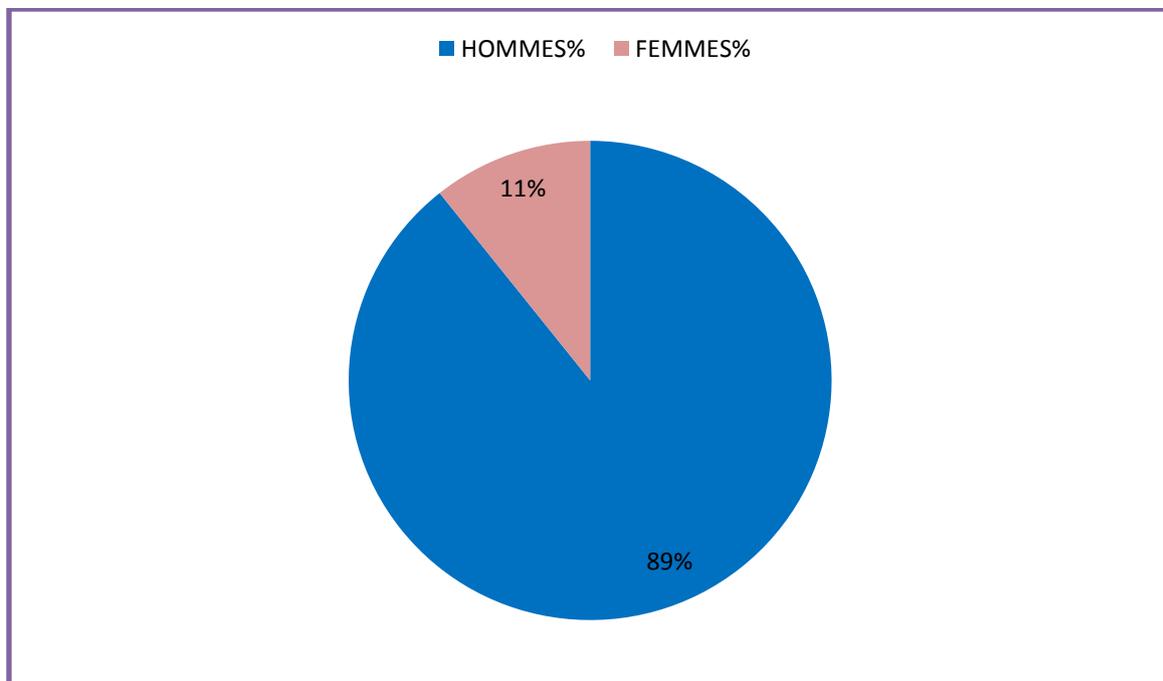


Figure 15 : Répartition des patients selon le sexe

Notre étude a montré que la schizophrénie est plus fréquente chez l'homme que chez la femme avec un sexe ratio de 8,33. En Tunisie et selon El Gharbi et al. (2019), parmi les 115 patients atteints de schizophrénie, 87 étaient des hommes, et seulement 28 de sexe féminin.

Actuellement, les chercheurs ont évoqué des preuves de l'existence des différences liées au sexe dans le cerveau en relation avec l'émotion et la cognition (par exemple, la mémoire, le langage, les capacités visio-spatiales, la vision, l'audition) et que les différences neuro-anatomiques de fonctionnement cognitif et émotionnel entre les hommes et les femmes sont aujourd'hui bien documentées (Adrianna, 2007). Cela permet d'expliquer les disparités dans

le développement de la schizophrénie entre les hommes et les femmes. L'étude d'Aleman de 2003 a également mentionné une forme plus sévère de schizophrénie chez l'homme (Arch, 2003).

1.2 Répartition des patients selon l'âge

L'âge moyen de nos patients est de 40 ans ($\pm 10,04$). Pour mieux estimer la tranche d'âge la plus touchée, la population des patients est distribuée en 8 tranches d'âge (tableau 8). Chaque tranche correspond à une durée de 5 ans :

Tableau 8 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

Age (ans)	Nombre	%
25-30	5	17,86
31-35	6	21,43
36-40	5	17,86
41-45	4	14,29
46-50	3	10,71
51-55	2	7,14
56-60	2	7,14
61-65	1	3,57
Total	28	100

La répartition en fonction de la tranche d'âge montre que la schizophrénie est plus fréquente entre 36 et 40 ans. De même, il est à signaler qu'une précédente étude menée en Algérie par Bouabsa. (2019) a déclaré une moyenne d'âge de 39,15 ans. En Tunisie, El Gharbi et al. (2019) ont trouvé que l'âge moyen de la population étudiée était de 37,56 ans. Au Maroc, Kadri et al. (2004) ont constaté une moyenne de 47,44 ans. En outre, Nadalin et al. (2017) par une étude entreprise en Croatie ont évoqué une moyenne similaire à la notre qui était de 40,6 ans. Mohit et al. (2018) avait indiqué un âge moyen de 39,56 ans en Amérique. Inanir et al. (2016) en Turquie ont déclaré une moyenne de 36,47 ans. Par ailleurs, Gadelha et al. (2015) ont souligné une diminution de la moyenne d'âge au Brésil par qui était de 33,7 ans. Subbiah et al. (2011) ont marqué une moyenne d'âge la plus inférieure (27 ans) sur une population de l'Inde, peut-être, l'atteinte précoce par la schizophrénie dans la population indienne peut être expliquée par leurs conditions de vie

(grande densité démographique et la pauvreté, la consommation d'alcool, du cannabis et de tabac).

D'après nos résultats, nous pouvons conclure que la schizophrénie survient essentiellement à partir de l'âge de 25 ans ; Mais elle se manifeste sérieusement à partir de 36 ans. Ceci peut être expliqué par l'influence des facteurs environnementaux tels que : les problèmes familiaux, le stress, le soutien social insuffisant et la pression de travail.

1.3 Répartition des patients selon le statut marital

Tous les patients recrutés dans cette étude ont été répartis en fonction de leur statut marital (Figure 20).

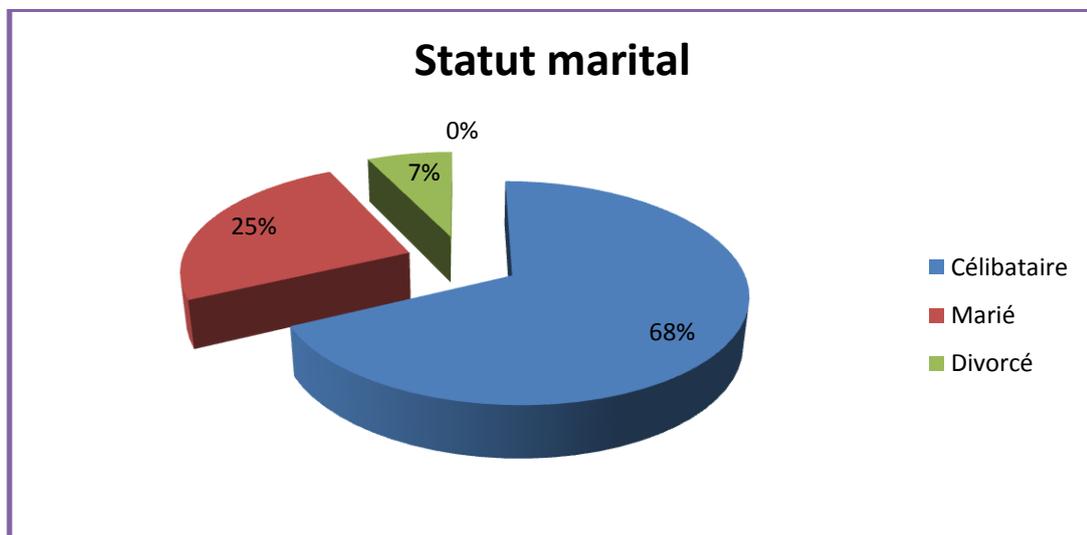


Figure 16: Répartition des patients selon le statut marital

Dans notre étude, 67,86% des patients sont célibataires, 25% sont mariés et 7,14% sont divorcés. Presque les mêmes résultats ont été rapportés par de Dervaux et al. (2003).

Raoui et Boulaich (2017) ont aussi évoqué un résultat similaire: 78% de patients hommes sont célibataires, 16% sont mariés et 6% sont divorcés. Jellali et al. (2014) ont également constaté que 84 % de leurs patients étaient célibataires.

De ce fait, Elghazouani et al. (2015) ont conclu que la comorbidité ne fait qu'accentuer le risque de vivre seul, ce qui prouve la difficulté des patients à établir des liens avec autrui, la SCZ étant ainsi marquée par un trouble majeur dans l'établissement des relations interpersonnelles. La fréquence plus élevée des sujets célibataires parmi les sujets SCZ n'est pas surprenante et elle apparaît conforme aux conclusions des autres auteurs. Aucune étude

n'a montré un rôle protecteur du mariage dans le développement de la SCZ (**Benikene et Nasalik, 2015**).

1.4 Répartition des patients selon le statut professionnel

Nous avons établi également une distribution des patients schizophrènes selon le statut professionnel (Figure 21)

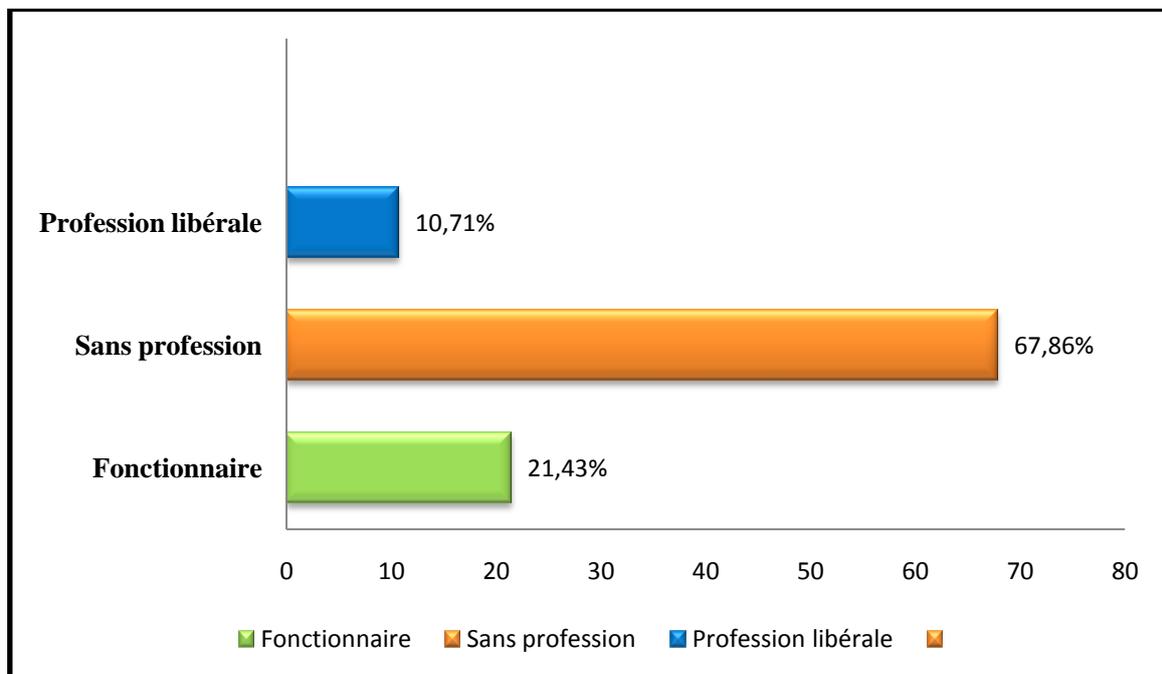


Figure 17: Répartition des patients selon le statut professionnel

Cette situation socioéconomique tellement défavorable a une grande influence sur l'état de santé mentale des patients et sur leur personnalité.

Parmi les facteurs de risque proximaux, seuls le chômage a été trouvé à des taux plus élevés statistiquement significatifs dans le sous-groupe d'apparition tardive (**Wynn Owen et Castle, 1999**), ce qui est le cas dans notre série d'étude. Ainsi, 67,86% de nos patients étaient sans profession.

Les facteurs proximaux peuvent être des facteurs clés parmi d'autres facteurs contributifs, faisant basculer les individus vulnérables au-dessus du seuil de la psychose, ce qui souligne l'effet négatif du chômage sur la santé physique.

Le parcours professionnel des patients SCZ n'est pas uniquement lié à la composante intrinsèque de la maladie mais est également lié à la pression sociale et économique à laquelle ces individus sont confrontés. Ainsi, l'absence d'activité professionnelle chez le sujet SCZ aura le même impact que sur un sujet ordinaire (un chômeur verra son estime de soi décliné,

ses tendances dépressives se renforcer, sa qualité de vie diminuer et ses aptitudes sociales se fragiliser) et cela s'associe au risque d'engendrer une décompensation de sa pathologie sur un mode productif (Benikene et Nasalik, 2015).

1.5 Répartition des patients selon l'origine géographique

Une distribution des malades schizophrènes en fonction de l'origine géographique a été réalisée (Figure 22)

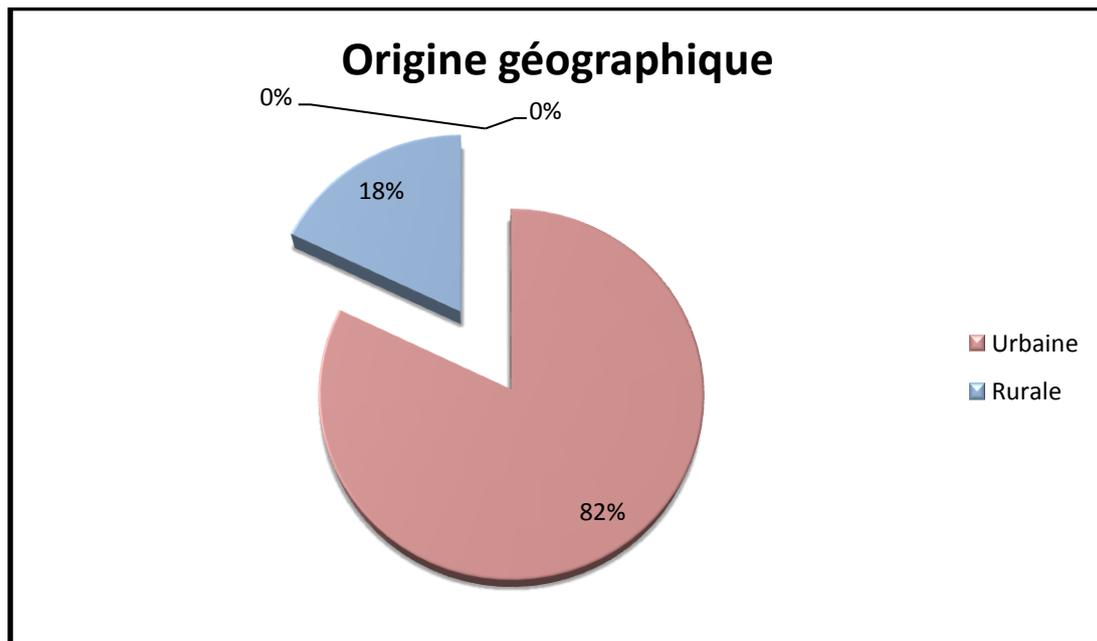


Figure 18 : Répartition des patients selon l'origine géographique

Nous avons remarqué que la majorité des patients étaient d'origine urbaine (82,14%) ce qui concorde avec les déclarations de Lewis et al. (1992) qui ont indiqué que l'incidence de la schizophrénie était 1,65 fois plus élevée chez les hommes élevés en ville que chez ceux qui avaient été élevés en milieu rural.

L'hypothèse de la « dérive géographique » (c'est-à-dire que la plupart des schizophrènes ont tendance à dériver vers les zones urbaines à cause de leur maladie) est restée largement confirmée. En effet, la prévalence de la schizophrénie et les taux de première admission à l'hôpital pour ce trouble sont plus élevés dans la plupart des villes industrialisées modernes et dans les zones urbaines par rapport aux zones rurales (Lewis et al., 1992).

Kelly et al. (2010) ont comparé l'incidence de la schizophrénie dans les zones urbaines et rurales et ont évoqué que l'incidence de la schizophrénie chez les hommes était plus élevée dans les zones urbaines que dans les zones rurales. La littérature, a fourni des preuves convaincantes que le risque de schizophrénie augmente avec la naissance et/ou l'éducation

urbaine. De plus, le mécanisme d'association n'est pas clair mais peut être lié à des facteurs biologiques ou sociaux/environnementaux ou aux deux, agissant considérablement avant que les symptômes psychotiques ne se manifestent. Il existe une diversité de candidats potentiels, notamment la pollution de l'air, le cannabis et l'exclusion sociale (**Kelly et al., 2010**).

Nous pouvons conclure que les facteurs environnementaux indéterminés trouvés dans les villes augmentent le risque de schizophrénie.

1.6 Répartition des patients selon le statut tabagique

Tableau 9 : Distribution des patients selon le statut tabagique

Statut	Nombre	%
Fumeur	20	71,43
Non-fumeur	8	28,57
Total	28	100

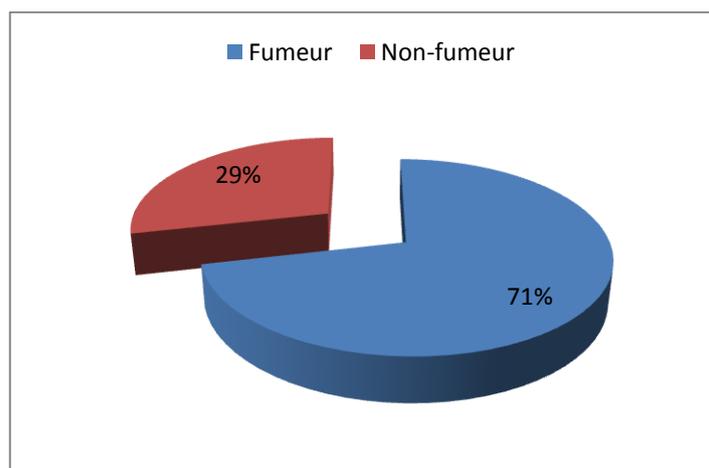


Figure 19 : Répartition des patients selon le statut tabagique

La notion de tabagisme a été retrouvée chez 20 patients de sexe masculin (71,43%). Les non-fumeurs représentent seulement 28,57%. Par conséquent, une forte association semble exister entre la schizophrénie et la consommation du tabac dans notre échantillon.

Marina et al. (2018) ont montré que les patients atteints de schizophrénie continuent d'avoir le taux le plus élevé de tabagisme et une forte dépendance à la nicotine. Selon Nadalin et al. (2017), le taux de tabagisme était plus élevé chez les hommes et les femmes atteints de schizophrénie par rapport à la population générale de Croatie, avec environ les deux tiers des patients classés comme fumeurs. De plus, nos résultats sont similaires à ceux de Dervaux et

Laqueille. (2007) qui ont constaté que la fréquence de la consommation de tabac chez les patients schizophrènes est élevée : entre 60 et 90% des sujets selon les études contre 23 à 30 % en population générale.

Les résultats obtenus des différentes études peuvent être expliqués par le manque de soutien social, l'isolement et la pression de la société. Le tabagisme au moment du diagnostic est associé à un risque plus élevé de mortalité en particulier celle due aux affections cardiovasculaires.

1.1 Répartition des patients selon les antécédents familiaux

Tableau 10 : Répartition des patients selon la présence d'antécédents familiaux

Antécédents familiaux		Nombre	%
Absence		22	78,57
Présence	1 ^{er} degré	2	7,14
	2 ^{ème} degré	4	14,29
Total		28	100

La relation entre la schizophrénie et le facteur antécédent familial montre que parmi les 28 patients étudiés, seulement 6 (21,43%) avaient des antécédents familiaux, dont 2 patients (7,14%) avec au moins un parent au 1^{er} degré, les 4 cas restants des 6 avaient des antécédents du 2^{ème} degré. Par contre, les 22 patients (78,57%) ne présentaient aucun antécédent familial. Il en est de même pour Käkälä et al. (2014), la présence d'antécédents familiaux de psychose a une association relativement faible mais statistiquement significative avec les résultats professionnels à long terme chez les patients atteints de schizophrénie. Par contre, en Chine Mao-Sheng Ran et al. (2017) ont constaté que les antécédents familiaux de schizophrènes sont fortement liés à un âge d'apparition plus jeune et peuvent prédire un résultat à long terme moins bon (par exemple, un taux plus élevé d'itinérance) chez les personnes atteintes de schizophrénie dans la communauté rurale.

1.2 Répartition des patients selon la consommation du cannabis

Tableau 11 : Présentation des patients selon la consommation de cannabis

Statut	Nombre	%
Consommateur du cannabis	7	25
Non consommateur	21	75
Total	28	100

La consommation du cannabis étant très répandue et de nombreux chercheurs s'intéressent aux risques que cette drogue présente pour la santé mentale.

Dans notre étude, nous avons constaté que 25% des patients schizophrènes sont des consommateurs de cannabis ce qui représente un taux significatif par rapport au nombre total. Des études antérieures ont enregistré des résultats similaires ce qui confirme que le cannabis est parmi les facteurs environnementaux importants qui peuvent augmenter le risque d'atteinte par la schizophrénie . Ainsi, au Maroc, Bouri et al. (2020) ont signalé que la prévalence de la consommation de cannabis chez les patients schizophrènes hospitalisés était de 49%. Les patients consommant du cannabis étaient plus jeunes. Selon Nathan et James. (2019) le trouble psychotique induit par le cannabis est fortement associé à de futurs diagnostics de schizophrénie. En effet, Maria et al. (2018) ont indiqué que la consommation de cannabis double le risque de développer une psychose chez les personnes vulnérables. Il existe même une relation concernant la dose utilisée et l'âge de la première consommation. Par contre, Lowe et al. (2018) a conclu que la forte prévalence des effets thérapeutiques déclarés par les consommateurs de cannabis crée un paradoxe qui a eu une influence négative sur les perspectives sociétales et politiques, et a contribué à polariser les points de vue sur le cannabis.

2. Résultats de l'étude moléculaire

2.1 Résultats du génotypage du gène *ECA*

Les résultats du génotypage du gène *ECA* sont présentés dans le tableau 10 et la figure 20

Tableau 12: Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme ID du gène *ECA* chez les patients et les témoins

ECA	Patients n (%)		Témoins n (%)		OR (95% CI)	P value
Co-dominant						
del/del	25	100	20	80		
ins/del	0	0	4	16	0[0-1,41]	0,10
ins/ins	0		1	4	0[0-15]	0,92
Alleles						
del	50	100	44	88	/	
ins	0	0	6	12	0[0-0,88]	0,03

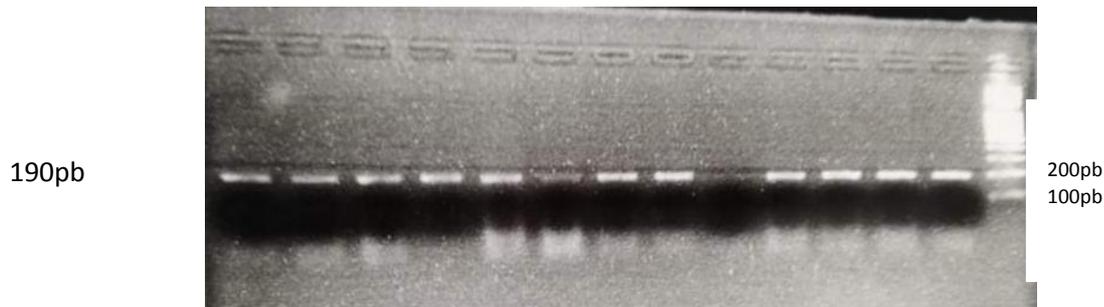


Figure 20 : Profil d'électrophorèse de la PCR du polymorphisme ID du gène *ECA*
La taille du fragment amplifié est de 190pb. Tous les échantillons testés sont de génotype homozygote DD.

Afin de comprendre les variations génétiques au sein d'une population et de déterminer la susceptibilité à différentes maladies humaines, il est important d'identifier les origines génétiques spécifiques de chaque individu. Au cours des dernières années, plusieurs études ont examiné l'implication des polymorphismes du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans les maladies humaines. Cette enzyme est impliquée dans la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II ainsi que dans la dégradation de la bradykinine, qui est impliquée dans une variété de processus cellulaires dans différents tissus.

Il a été découvert que le niveau de production de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est influencé par des variations génétiques du gène. Par conséquent, les concentrations plasmatiques de l'ECA sont intermédiaires et faibles chez les génotypes D/I et

I/I, respectivement. En effet la fréquence des allèles D et I du gène de l'ECA ainsi que leurs distributions génotypiques ont été révélés dans diverses études.

De nombreuses études ont permis de comprendre les relations existantes entre la mutation I/D du gène de l'ECA et la fréquence de certaines maladies liées, cependant les données de littérature qui se sont intéressées à ce gène et la susceptibilité à la schizophrénie sont très hétérogènes. Dans notre étude, nous avons constaté que le génotype homozygote D/D est le seul représenté dans la population étudié (100%).

Nos résultats n'ont révélé aucune association entre le polymorphisme I/D de l'ECA et la susceptibilité à la schizophrénie que ce soit pour l'hétérozygote ID ou l'homozygote II (OR= 0[0-1,41] ; p=0,10 / OR=0[0-15] ; p=0,92). De ce fait, nos résultats se rapprochent de ceux de Song et Lee, (2014) ainsi, leur méta-analyse n'a évoqué aucune association entre le polymorphisme I/D de l'ECA et la schizophrénie ce qui indique que ce variant ne joue pas un rôle important dans la schizophrénie. Cependant, ils ont constaté que la prévalence de l'allèle D dépend de l'ethnie. De plus, des études à plus grande échelle dans des populations de différentes ethnies sont nécessaires pour explorer davantage la relation entre les polymorphismes du gène de l'ECA et la pathogenèse de la schizophrénie (**Song et Lee, 2014**). Identiquement, Inanir et al. (2016) ont indiqué les mêmes résultats sur la population turque. De même, pour l'analyse menée par Mohite et al. (2018) dans la population brésilienne.

Par contre, Gadelha et al. (2015) ont suggéré que l'ECA pourrait jouer un rôle dans les déficits cognitifs observés chez les patients atteints de SCZ, ce résultat supporte ceux trouvés par Subbiah et al. (2011) qui ont annoncé une fréquence élevée de génotype ID dans le nord de l'Inde.

L'enzyme principale du système rénine-angiotensine est l'ECA qui peut affecter le renouvellement de la dopamine dans le mésencéphale. Des recherches antérieures ont montré que les niveaux d'ECA centrale sont altérés chez les personnes atteintes de schizophrénie, et que les niveaux d'ECA sont élevés dans le LCR et le cerveau des patients atteints de maladies psychiatriques y compris la schizophrénie. L'angiotensine II produite par l'ECA est un neurotransmetteur qui interagit avec la dopamine dans les zones mésocortico-limbiques, augmentant ainsi la libération de dopamine dans le striatum, ce qui provoque une augmentation de l'activité dopaminergique dans la structure limbique du cerveau des schizophrènes (**Allen et al., 1996**). La perte de substance P dans le cerveau a été liée à la

physiopathologie de la schizophrénie, il a été constaté que l'ECA inactive la substance P dans les ganglions de la base, cette inactivation étant plus importante chez les personnes atteintes de schizophrénie (Johnston, 1990).

Cependant, la schizophrénie étant une maladie complexe, les résultats épidémiologiques ne correspondent pas toujours aux résultats des enquêtes fonctionnelles, ce qui entraîne des divergences importantes entre les résultats des études menées dans différents pays.

2.2 Résultats du génotypage du polymorphisme A1298C de la MTHFR

Les résultats obtenus pour le deuxième polymorphisme étudié sont représentés ci-dessous :

Tableau 13: Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* chez les patients et les témoins.

MTHFR A1298C	Patients n (%)		Témoins n (%)		OR (95% CI)	P value
Co-dominant						
AA	3	27,27	4	44,44		
AC	5	72,7	5	55,56	1,33[0,13-14,45]	0,83
CC	3	30	00		Indéfini	0,32
Allèles						
A	11	50	12	70,59	/	/
C	11	50	5	29,41	2,40[0,53-11,41]	0,33

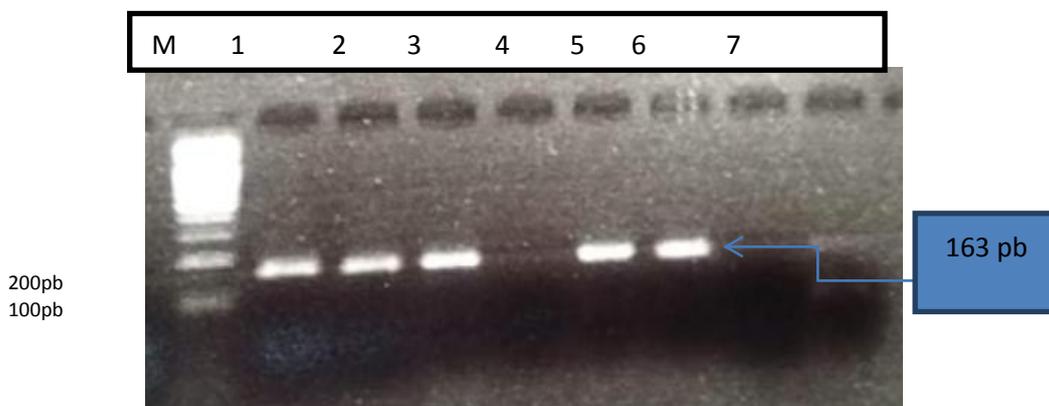


Figure 21 : Profil d'électrophorèse de l'exon 7 du gène *MTHFR*

Puits 1 : marqueur de taille ; 1-6 : les malades ; puits 7 : blanc

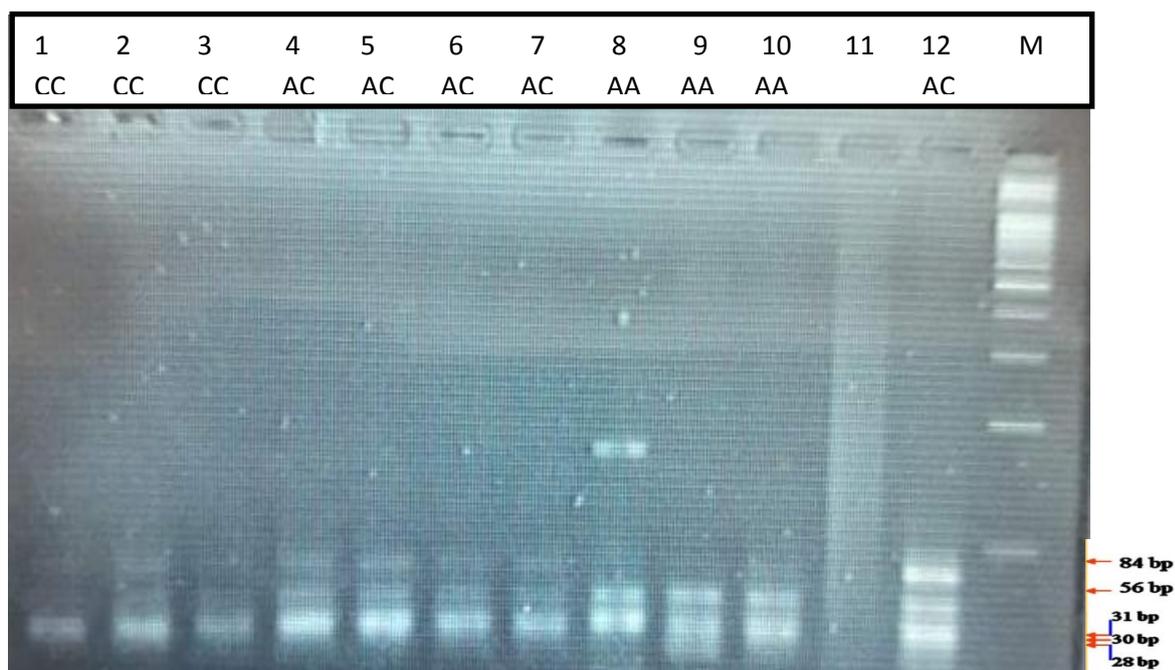


Figure 22 : Profil de restriction des produits de l'amplification partielle de l'exon 7 du gène de la MTHFR après digestion par *Mbo* II

Le MTHFR est désormais un candidat idéal pour la recherche des polymorphismes génétiques liés aux maladies. La 5,10-MTHFR catalyse la conversion du 5, 10-méthylènetétrahydrofolate (5,10- CH₂-FH₄) en 5-méthyltétrahydrofolate (5-CH₃-FH₄) qui est la forme biologique majeure des folates et la principale source du carbone nécessaire pour la conversion de l'homocystéine en méthionine. Cette conversion est très importante pour la biosynthèse des nucléosides, la méthylation de l'ADN, et ainsi le métabolisme de l'homocystéine (**Leclerc et Rozen, 2007**). De part de ces fonctions, il est facile de comprendre pourquoi de nombreuses recherches ont été orientées dans cette direction (**Leclerc et al., 2006**).

La carence en folate associée au polymorphisme MTHFR entraîne une hypométhylation de l'ADN et une embryogenèse anormale, ce qui entraîne une malformation du développement chez le fœtus. Les neurones du cerveau en développement sont vulnérables aux effets d'une carence en folate. Par conséquent, l'hypofonction de MTHFR/la carence en folate augmente la concentration d'homocystéine dans le cerveau qui est toxique pour les neurones et les vaisseaux sanguins et peut induire une rupture de brin d'ADN, un stress oxydatif et l'apoptose (**Rai et al., 2017**).

Selon les résultats obtenus (Tableau 13 et figure 25), le génotype AC est le plus représenté par rapport aux deux autres génotypes (sauvage AA et muté CC) chez les

schizophrènes et chez les témoins. Selon les valeurs de p obtenus, aucune corrélation entre le variant du gène *MTHFR* étudié et la schizophrénie n'a été observé. Ce résultat concorde avec un certain nombre d'études comme celles réalisées par Jonsson et al. (2008), Arzaghi et al. (2011) et Muntjewerff et al. (2010) qui ont déclaré l'absence d'association.

En revanche, d'autres études ont démontré que le polymorphisme A1298C de la *MTHFR* est associé à la schizophrénie selon Muntjewerff et al. (2006), et Roffeei et al. (2013) qui ont prouvé que ce variant peut avoir un effet chez les patients malaisiens schizophrènes recevant un traitement à long terme. De même, Winkel et al. (2010) ont avancé que les génotypes C/C présente un risque 2,4 fois plus élevé que les génotypes A/A. Ces études ont démontré que la présence de la mutation A1298C dans le gène de la *MTHFR* chez des patients schizophrènes est liée à un risque hautement significatif à la survenue.

Plusieurs méta-analyses ont été également entreprises dans le même contexte et ont invoqué que le variant étudié représente un facteur de risque pour la schizophrénie (**Rai et al., 2017 ; Zintzaras, 2006 ; Hu et al., 2015**).

Un plus grand nombre d'études exhaustives, et/ou multicentriques, pourrait aider à expliquer cette disparité entre les résultats.

La schizophrénie est un trouble complexe avec de multiples symptômes et de nombreux facteurs de risque en interaction. Plusieurs études ont confirmé l'existence d'une composante génétique dans l'étiopathogénie de la schizophrénie. Cette maladie est encore compliquée, avec de nombreux gènes impliqués, et aucun modèle génétique ne peut expliquer tous les cas jusqu'à présent.

Nous avons essayé à travers ce modeste travail de rechercher d'éventuelles implications des polymorphismes I/D de l'*ECA* et A1298C de la *MTHFR* et la susceptibilité à la schizophrénie. Nos résultats n'ont indiqué aucun lien entre les variants étudiés et la schizophrénie.

Selon les résultats de l'étude statistique menée sur 28 patients diagnostiqués schizophrènes, l'âge avancé (40 ans), le sexe, le statut marital, la profession et la consommation de tabac sont les facteurs de risque les plus puissants dans le développement de la schizophrénie.

Selon les résultats de l'étude moléculaire, les fréquences génotypiques et alléliques des patients et des témoins suggèrent que les deux polymorphismes ne sont pas impliqués dans la survenue de la schizophrénie. L'absence de lien entre le polymorphisme I/D de l'*ECA* et le variant A1298C de la *MTHFR* et la schizophrénie pourrait s'expliquer de différentes manières :

- la petite taille de l'échantillon
- une erreur de type II : elle survient dans un test d'hypothèse statistique lorsque l'hypothèse nulle est acceptée par erreur. Les erreurs de type II sont également connues sous le nom de « faux-négatifs », elles représentent l'échec de détection d'un effet positif alors qu'il existe.
- les critères de sélection des témoins

Il serait intéressant de prévoir dans nos perspectives :

- d'élargir la taille de l'échantillon
- d'étudier les autres polymorphismes du gène *MTHFR* (C677T) et des autres gènes impliqués dans la voie des folates (*MTR*....)
- d'étudier les interactions gène-gène et gène-environnement.
- de rechercher d'éventuelles mutations des gènes de susceptibilités tels que le gène *NR2E1* et le gène *BDNF*.

Références Bibliographiques

Abdolmaleky HM, Cheng KH, Faraone SV, et al. 2006. Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet.* 1;15(21):3132-45.

Abu-Akel A. 2003. The neurochemical hypothesis of “theory of mind.” *Medical Hypotheses*, 60(3), 382–386.

Ahmad Yusof H, Che Muhamed A.M. 2021. Angiotensin-converting enzyme (ACE) insertion/deletion gene polymorphism across ethnicity: a narrative review of performance gene. *Sport Sci Health* 17, 57–77.

Al-Eisa A, Haider MZ, Srivastva BS. 2001. Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in idiopathic nephrotic syndrome in Kuwaiti Arab children. *Scand J Urol Nephrol.* 2001;35:239-42.

ANEPC. Pharmacie clinique et thérapeutique, Edition Masson, 2002

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

Basi, Zehra,NalanTurkoglu, et al. 2019. In Vitro Effect of Ethyl Acetate, Butanol and Water Extracts of *JuniperusExcelsaBieb.* on Angiotensin-Converting Enzyme Purified from Human Plasma . *Chemical Papers* 73 (10): 2525- 33

Bassett, Anne S, et Eva W.C. 2008. Schizophrenia and 22q11.2 Deletion Syndrome. *Current Psychiatry Reports* 10 (2): 148.

Bautista LE, Ardila ME, Gamarra G. 2004. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of myocardial infarction in Colombia. *Med Sci Monit.*;10:CR473-9

Bayoumi RA, Simsek M, Yahya TM, et al. 2006. Insertion-deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene among Sudanese, Somalis, Emiratis, and Omanis. *Hum Biol* ; 78:103-108.

Belle M. 2011. Rôle des voies Wnt dans la régulation des gènes de lamyéline et le cytosquelette des cellules de Schwann. Thèse de doctorat en médecine. Université Paris XI-Faculté de médecine Paris Sud.

Benahmed. 2013. Physiologie du neurone. 1ère année médecine dentaire. Service de physiologie et explorations fonctionnelles. Université Badji Mokhtar d'Annaba faculté de médecine d'Annaba.

Benharrats. 2018. Etudes de la comorbidité : schizophrénie et diabète de type 2 Chez les patients schizophrènes hospitalisés à l'EHS DR S. Thèse de doctorat en sciences médicales.

Benikene H, Nasalik C. 2015. Fonctionnement social chez des patients atteints de schizophrénie et de trouble bipolaire après 10 ans d'évolution : à propos d'une étude nancéenne. *Sciences du Vivant [q-bio]*. fihal-01732309f

Ben-Tovim, David I, et Josephine M. 1986. « The Prevalence of Schizophrenia in a Remote Area of Botswana ». *The British Journal of Psychiatry* 148 (5): 576- 80.

Bezanson C. 2016. Les accidents vasculaires cérébraux. *Revue Francophone d'Orthoptie*. 9(2):63-67.

Borah PK, Shankarishan P, Ahmed G. 2011. polymorphism of angiotensin converting enzyme (insertion/deletion) and endothelial nitric oxide synthase (intron 4ab)genes in a population from northeast India. *IGenet*. 13. 1-5.

Botto LD, Yang Q. 2000. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 1;151(9):862-77.

Brain-Derived. Neurotrophic Factor (BDNF) Val66Met Polymorphism Differentially Predicts Hippocampal Function in Medication-Free Patients with Schizophrenia . *Molecular psychiatry* 18 (6): 713- 20.

Byrne M, Agerbo E, Easton WW. 2004. Parental socio-economic status and risk of first admission with schizophrenia – a Danish national register based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*; 39:87–96

Carmi S, 1961. Birth Order and Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 4 (1): 91-97.

Chaumette B, Kebir O, Krebs MO, et al. 2017. Génétique et épigénétique de la schizophrénie et des psychoses [Genetics and epigenetics of schizophrenia and other psychoses]. *BiolAujourdhui*. 211(1):69-82.

Dahdouh A, Taleb M, Blecha L, et al. 2016. Genetics and psychotic disorders: A fresh look at consanguinity. *Eur J Med Genet*. 59(2):104-10.

Dalery. J, d'AMATO. T. 1999. La schizophrénie recherches actuelles et perspectives, édition Masson, : 44-48

Delesse JF. 2021. Surmortalité En lien avec les maladies cardiovasculaires chez les patients souffrant de schizophrénie Présentée à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon Circonscription Médecine. Université de Bourgogne

Demily, Thibaut F. 2005. Will genetics allow for the differentiation of schizophrenia and maniac-depressive psychosis. *Encéphale*, 31(2), 23-27).

Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, et al. 2001. The Relevance of Tissue Angiotensin-Converting Enzyme: Manifestations in Mechanistic and Endpoint Data. *American Journal of Cardiology* 88 (9 SUPPL. 1): 1- 20.

Ehlers M, Gordon K, Schwager S, et al. 2012. Shedding the load of hypertension: The proteolytic processing of angiotensin-converting enzyme. *SAMJ: South African Medical Journal*. 102(6):461-464.

Eric Fottorino. 1998. Voyage au centre du cerveau. Le monde éditions, 3, 4, 5,6 et 7.

Ernest D, Vuksic O. 2018. La schizophrénie : Guide d'information. Un Centre collaborateur de l'Organisation panaméricain de la Santé et de l'Organisation mondiale de la Santé.

Esen, Ebru, SelçukSizmaz, et al. 2015. Intravitreal aflibercept for management of subfoveal choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Indian Journal of Ophthalmology* 63 (7): 616-18.

Fix J. 2012. Board Review Series-Neuroanatomy, Philadelphia: 177.

Franck N. 2013. Clinique de la schizophrénie. *EMC - Psychiatrie*;10(1):1-16 [Article 37-282-A-20].

Gonzalez Ordonez AJ, Fernandez Carreira JM, Medina Rodriguez JM, et al, 2000. Risk of venous thromboembolism associated with the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene. *Blood Coagul Fibrinolysis*.11:485-90.

Guénard H, 2009. *Physiologie Humaine*, France, Pradel: 418.

Hamilton I. 2017. **Cannabis**. psychosis and schizophrenia: unravelling a complex interaction

Holt. 2015. The prevention of diabetes and cardiovascular disease in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand*, 132 (2), 86–96.

Hooper WC, Dowling NF, Wenger NK. 2002. Venous thromboembolism and myocardial infarction with the renin-angiotensin system in African-Americans. *Am J Hematol*. 2002;70:1-8.

Howard TE, Shai SY, Langford KG, et al. 1990. Transcription of testicular angiotensin-converting enzyme (ACE) is initiated within the 12th intron of somatic ACE gene. *Mol Cell Biol*, 10: 4294-4302.

Hu CY, Qian ZZ, Gong FF, et al. 2015. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism susceptibility to schizophrenia and bipolar disorder: an updated meta-analysis. *J Neural Transm (Vienna)*. 122(2):307-20.

Hubert C, Houot AM, Corvol P, Soubrier F, 1991. *Journal of Biological Chemistry*, - ASBMB Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene.

Hui L, Wu JQ, Ye MJ, et al. 2015. Association of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with schizophrenia and depressive symptom severity in a Chinese population. *Hum Psychopharmacol.*; 30(2):100-7.

Irving I, Gottesman, Peter et al. 1987. Clinical Genetics as Clues to the “Real” Genetics of Schizophrenia (A Decade of Modest Gains While Playing for Time. *Schizophrenia Bulletin*, 13 (1), 23–48.

Jayapalan JJ, Muniandy S, Chan SP.2008. Angiotensin-1 converting enzyme I/D gene polymorphism: scenario Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*.39:917-21.

Jenkins, Trisha A. 2008. Effect of Angiotensin-Related Antihypertensives on Brain Neurotransmitter Levels in Rats . *Neuroscience Letters* 444 (2): 186-89.

Johnston CI.1990. Biochemistry and pharmacology of the renin- angiotensin system. *Drugs*; 39 (Suppl 1): 21–31.)

Kacha F. 2015. « le schizophrène peut avoir une vie socialement adaptée,» *santé Mag*, no .43.

Karen KL, Scarmo S, Afanasyeva Y, et al, 2020. Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate and risk of breast cancer: A nested case-control study. *European journal of clinical nutrition* 74 (9): 1306-15.

Kario K, Kanai N, Nishiuma S, et al.1997. Hypertensive nephropathy and the gene for angiotensin-converting enzyme. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*;17:252-

Keikhaee MR , Bany Hashemi S, Najmabadi H. 2006. C677T methylenetetra hydrofolate reductase and angiotensin converting enzyme gene polymorphisms in patients with Alzheimer's disease in Iranian population. *Neurochem Res.*;31:1079-83.

Kelly BD, O'Callaghan E, Waddington JL, et al. 2010. Schizophrenia and the city: A review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. *Schizophr Res.* 116(1):75-89.

Kranzhöfer R, Schmidt J, Pfeiffer JC, et al. 1999. Angiotensin Induces Inflammatory Activation of Human Vascular Smooth Muscle Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 19 (7): 1623-29. <https://doi.org/10.1161/01.atv.19.7.1623>.

Krebs MO. 2020. Schizophrénie Intervenir au plus tot pour limiter la sévérité des troubles Institut de psychiatrie et neuroscience de paris Inserm- la science pour la santé. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers>.

Lajin B, AlhajSakur A, Michati R, et al. 2012 Jun. Association between MTHFR C677T and A1298C, and MTRR A66G polymorphisms and susceptibility to schizophrenia in a Syrian study cohort. *Asian J Psychiatr.*;5(2):144-9. doi: 10.1016/j.ajp.2012.03.002. Epub Apr 26. PMID: 22813657.

Laraqui A. 2006. Étude des Facteurs Métaboliques et Polymorphismes Génétiques Prédiposant à la Survenue de l'Athérosclérose Coronaire thèse de doctorat en biochimie. Rabat : Université Mohammed v-agdal, 197p.

Laraqui, Lefebvre, 2008. Archive Larousse : Larousse Médical -tuméfaction-

Le Chatelier E, Trine N, et al. 2013. Richness of Human Gut Microbiome Correlates with Metabolic Markers .*Nature* 500 (7464): 541-46.

Leclerc A, Menvielle G, Chastang J.-F, et al 2006, « Socioeconomic inequalities in premature mortality in France : Have they widened in recent decades? », *Social Science and Medicine*.

Leclerc D, Rozen R. 2007. Génétique moléculaire de MTHFR Les polymorphismes ne sont pas tous bénins, *M/S* n° 3, 23, P297-299.

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

Lewis G, David A et Andréasson S. 1992. Schizophrenia and city life. *Lancet*. Jul 18;340(8812):137-40.

Lieb K, Treffurth Y, Berger M, et al. 2002. Substance P and affective disorders: New treatment opportunities by neurokinin 1 receptor antagonists *Neuropsychobiology*; 45

Lin CH, Yang S, Huang YJ, et al. 2019 Dec. Polymorphism in the LASP1 gene promoter region alters cognitive functions of patients with schizophrenia. *Sci Rep*. 9(1):18840.

Lindenberg-Meyer A, Weinberger DR. 2006. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 7(10):818-27.

Liu T, Han Y, Lu L, 2013. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and the risk of psoriasis: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 38(4):352-8; quiz 359.

Llora PM. 2004. La schizophrénie. Encyclopédie Orphanet.

Lowe DJE, Sasiadek JD, Coles AS, 2018. Cannabis and mental illness: a review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*.

Macko K, Jarvis C, Kennedy C, et al. 1988. Mapping the primate visual system with [214C] desoxyglucose. *Faugeras, . Les machines de vision. La Recherche*, 204: 1334-1346

Marieb E et Hoehn K, 2015. Anatomie et physiologie humaines: plateforme numérique.

Mark F.B., Barry W.C., Michael A.P.1997. Neurosciences à la découverte du cerveau.

Mark RR, Amold L. 1991. Psychophysiologie (Deuxième édition), leiman, Iteredition.

Mateusz K, Wajda A, et al. 2015a. Association study of folate-related enzymes (MTHFR, MTR, MTRR) genetic variants with non-obstructive male infertility in a Polish population . *Genetics and Molecular Biology* 38 (1): 42-47. <https://doi.org/10.1590/S1415-475738120140179>.

Mill J, Dempster E et al. 2006. Evidence for Monozygotic Twin (MZ) Discordance in Methylation Level at Two CpG Sites in the Promoter Region of the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Gene . *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 141B (4): 421-25.

Mishkin M, Ungerleider L and Macko K. 1983. Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in Neurosciences* 6, 414-417.

Missa J-N. 2006. Naissance de la psychiatrie biologique : Histoire des traitements des maladies mentales au xxe siècle, Paris, Presses universitaires de France, coll. « Science, histoire et société, 378 p. (ISBN 2-13-055114-9).

Mohammadi F, Shahabi P, Zabani S. 2008. Insertion/ deletion gene polymorphism and serum level of angiotensin converting enzyme. *Tanaffos*. 2008;7:18-22.

Mon Lab-Licence étudiant 60 mois. Pearson Education France.

Morin Y. 2004. *Petit Larousse de la médecine: avec un cahier spécial des examens médicaux*. Larousse.

Muntjewerff J-W, **Mechteld LC. Hoogendoorn**, et al. 2005. Hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolatereductase 677TT genotype, and the risk for schizophrenia: A dutch population based case-control study. [*American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* Volume 135B, Issue 1](#) p. 69-72.

Nathan T Pearson 1, James H Berry 2 *Cannabis and Psychosis Through the Lens of DSM-5*

Nigel M. 1996. zincmetalloprotease in health and disease. Hooper ed. Taylor and Francis lid; 84-88/91-95.

Ponte JF, Sivaraman V, Tsuang MT, Thiagalingam S. Polymorphism and vascular manifestations in Korean patients with SLE. *Lupus*. 2002; 11:227- 33

Rahman T, & Lauriello J. 2016. Schizophrenia: An Overview. Focus (American Psychiatric Publishing), 14(3), 300–307.

Rai V, Yadav U, Kumar P, et al. 2017. Methylenetetrahydrofolate reductase A1298C genetic variant & risk of schizophrenia: A meta-analysis. *Indian J Med Res.*;145(4):437-447.

Reider MJ, Taylor SL, Clark AG. 1999. Sequence variation in the human angiotensin converting enzyme. *Nat Genet*, 22: 59-62.

Rigat C, Hubert F, Alhenc-Gelas, et al, 1990. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels.

Rivollier FL. Lotersztajn, B. Chaumette, et al. 2014. Hypothèse épigénétique de la schizophrénie : revue de la littérature. *L'Encéphale* 40 (5): 380-86.

Sabbagh AS, Otrrock ZK, Mahfoud ZR. 2007. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and allele frequencies in the Lebanese population: prevalence and review of the literature. *Mol Biol Rep*. 34:47-52

Sally PS, Georg D. 2001. Cerveau gauche Cerveau droit de transduction par Simone Benoit-Dubrocard et Jeanine Blanc-Garin. De Boeck Université.

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

Schneider F. 2009. La schizophrénie, des traitements et leur évolution à l'hôpital ravenel de 2000 a 2006. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université Henri Poincare Nancy 1.

Sekar A, Bialas A, de Rivera H. et al. 2016. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 530, 177–183.

Sherwood L. 2006. Physiologie Humaine. Tomson Brooks, 2ème édition, 110-141.

Sherwood. 2006. Physiologie Humaine. 2 ème edition. Cannada : De Boek, 629p.

Skeggs LT, Kahn JR, Shumway NP. 1956. The preparation and function of the hypertensin-converting enzyme. *1;103(3):295-9.*

Skeggs LT. 1993. Discovery of the two angiotensin peptides and the angiotensin converting enzyme. *Hypertension. 21(2):259-60.*

Song et Lee. 2014. *Journal of the Renin-Angiotensin Aldosterone System 16(2) 434–442.*

Spadone C. 2005. *La schizophrénie en question, édition médicales Phase 5.*

Strittmatter SM, Thiele EA, Kapiloff MS, et al. 1985. A rat brain isozyme of angiotensin-converting enzyme. Unique specificity for amidated peptide substrates. *J Biol Chem; 260: 9825–9832.*

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

Tiwari Arun K, Clement C, Zai, Daniel J, et al. 2010. Genetics in schizophrenia: where are we and what next?. *Dialogues in Clinical Neuroscience 12 (3): 289-303.*

Torrey E. Fuller, 1987a. Prevalence Studies in Schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry 150 (5): 598-608.* [https://doi.org/10.1192/bjp.150.5.598.](https://doi.org/10.1192/bjp.150.5.598)

Tyler G, Taylor S. 2015. Endothelial Function, Folate Pharmacogenomics, and Neurocognition in Psychotic Disorders. *Schizophrenia research 164 (0): 115-21.*

Uhm WS, Lee HS, Chung YH, et al.2002. *Angiotensin-converting enzyme gene.*

van de Leemput J, Hess JL, Glatt SJ, et al. 2016. Genetics of Schizophrenia: Historical Insights and Prevailing Evidence. *Adv Genet. 96:99-141.*

van der Put, N.M, Gabreels, F, et al. 1998. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural tube defects? *American Journal of Human Genetics 62 (5), 1044–1051.*

Van Den Bogaert, Ann, Johannes Schumacher, Thomas G, et al. 2003. « The DTNBP1 (Dysbindin) Gene Contributes to Schizophrenia, Depending on Family History of the Disease ». *American Journal of Human Genetics 73 (6): 1438-43.*

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

Wang YY, Hsu SH, Tsai HY, et al. 2020. Genetic analysis of the NR2E1 gene as a candidate gene of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 293:113386.

Widmaier EP, RAFF H, STRANG KT et al. 2013. *Physiologie humaine: les mécanismes du fonctionnement de l'organisme*. Chenelière éducation. 766p.

Wilms H, Rosenstiel P, Unger T, et al. 2005. Neuroprotection with angiotensin receptor antagonists: a review of the evidence and potential mechanisms. *Am J Cardiovasc Drugs*, 5: 245–253.

Wu, Han, Ping Zhu, et al. 2017. Genetic Polymorphism of MTHFR C677T with Preterm Birth and Low Birth Weight Susceptibility: A Meta-Analysis . *Archives of Gynecology and Obstetrics* 295 (5): 1105-18.

Wynn Owen PA, Castle DJ. 1999. Late-Onset Schizophrenia: Epidemiology, Diagnosis, Management and Outcomes. *Drugs & Aging*. 15(2):81-9.

Xu B, Ionita-Laza I, Roos JL, et al. 2012. De novo gene mutations highlight patterns of genetic and neural complexity in schizophrenia. *Nat Genet.*;44(12):1365-1369.

Yazbek H, Raffard S, Del-Monte J, et al. 2013. L'apathie dans la schizophrénie : une revue clinique et critique de la question.

Zintzaras E. 2006. C677T and A1298C methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in schizophrenia, bipolar disorder and depression: a meta-analysis of genetic association studies. *Psychiatr Genet*. 16(3):105-15.

[Webographie](#)

<https://fr.slideshare.net/schizophrenie/schizophrénie> » s. d.)

Annexes

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des différents types d'antipsychotiques

Les antipsychotiques de première génération (typiques)	Les antipsychotiques de deuxième génération	Les antipsychotique de troisième génération
La chlorpromazine, le flupentixol, la fluphénazine, l'halopéridol, la loxapine, la perphénazine, le pimozide, le thiothixène, la trifluopérazine et le zuclopenthixol.	La clozapine (Clozaril) ² , l'olanzapine (Zyprexa), la quétiapine (Seroquel), la rispéridone (Risperdal), la palipéridone (Invega), la ziprasidone (Zeldox), la lurasidone (Latuda) et l'asénapine (Saphris).	L'aripiprazole (Abilify)

Annexe 2 : Fiche de recueil d'information

N° :

Services :

CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES

Nom : _____

Prénom : _____

Date/lieu de naissance ____/____/____ **Age :** _____

Sex : homme femme

Etat civil : célibataire marié divorcé

Enfants : OUI NON Si oui, préciser le nb d'enfants (inclure les enfants décédés) _____

Profession : active retraité sans étudiant

CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES

Poids actuel : _____ Kg **Taille actuelle :** _____ Cm

MODE DE VIE

Consommation du tabac :

Fumeur : OUI NON . Si Oui, ____ .paquet/j, depuis ____ ans

Ancien fumeur : OUI NON

Consommation d'alcool :

Actuellement : OUI NON . Si Oui, préciser, ____ fois/mois, depuis ____ ans

Au passé : OUI NON . Si Oui, préciser, ____ tasse/j

Consommation de caféine : OUI **NON**

Pris de cannabis : OUI **NON**

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

ANTECEDENTS MEDICAUX FAMILIAUX : OUI **NON**

Si Oui, préciser _____

Tentative de suicide : OUI **NON**

Présence de cas similaires dans la fratrie : OUI **NON**

Présence de la consanguinité parentale : OUI **NON**

Traitements :

Motif :

J'ai reçu des réponses satisfaisantes aux questions que j'ai posées sur ma participation à cette étude

Bienfaits : j'ai compris que ma participation à cette recherche permettra l'avancement de la recherche et du savoir.

Participation volontaire : Je prends part de façon volontaire à cette étude clinique et j'accepte le prélèvement concernant mon enfant mineur sous les conditions décrites en gardant tous mes droits stipulés par la loi.

Je déclare, accepter de mon plein gré de participer à cette recherche et je n'ai subi aucune contrainte pour donner mon consentement.

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

La tierce personne :

Mr/Mme :

Signature

lieu et date :

_____ le ____/05/2021

Résumé

La schizophrénie est une maladie mentale chronique qui affecte la mémoire, la pensée, la perception et la volonté, et autres fonctions cognitives. L'étiologie biologique de la schizophrénie est complexe et fait encore l'objet de recherches. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est un gène potentiel des maladies mentales en raison de ses effets sur les neurotransmetteurs, notamment la dopamine. Les niveaux d'ECA sont liés à un polymorphisme d'insertion/délétion (I/D) dans un intron du gène. De même, la MTHFR est une enzyme clé dans la voie du métabolisme du carbone, qui comprend les métabolismes du folate et de l'homocystéine. Il est bien connu que les SNP au niveau du gène *MTHFR* provoquent une diminution de l'activité enzymatique, ainsi que le processus de méthylation de l'ADN.

Le but de la présente étude est double : rechercher l'implication de certains facteurs de risque dans la survenue de la schizophrénie d'une part et d'autre part prospecter d'éventuelles associations entre les polymorphismes ID du gène *ECA* et A1298C du gène *MTHFR* dans la susceptibilité à la schizophrénie. Dans ce sens, nous avons mené deux investigations (statistique et moléculaire) sur un groupe de 53 personnes originaires de l'Est algérien, dont 28 ont été diagnostiquées schizophrènes et 25 témoins présumés sains.

L'extraction d'ADN a été réalisée par la méthode au NaCl. La PCR classique a été utilisée pour le génotypage du polymorphisme I/D alors que le génotypage du variant A1298C du MTHFR a été fait par PCR/RFLP en utilisant la *MboII* pour la digestion des produits PCR.

L'étude statistique a montré que parmi les 28 patients recrutés, la schizophrénie est plus fréquente chez l'homme (89%) que chez la femme (11%), l'âge moyen des patients était de 40 ans avec des valeurs extrêmes de 25 et 65 ans, la majorité d'entre eux étaient célibataires sans fonction et des fumeurs. Cependant, le facteur antécédent familial ne représente que 22% de l'ensemble des patients étudiés. L'analyse statistique des fréquences génotypiques et alléliques des polymorphismes et le calcul de la p-value, indiquent qu'il n'y a pas d'association entre les polymorphismes investigués et la schizophrénie.

Les résultats obtenus sont préliminaires et ne peuvent pas être appliqués à la l'ensemble de la population algérienne.

Mots clés : Schizophrénie, facteurs de risque, polymorphisme ID, A1298C, *ECA*, *MTHFR*, PCR, PCR/RFLP.

Abstract

Schizophrenia is a chronic mental illness that affects memory, thinking, perception and will, and other cognitive functions. The biological etiology of schizophrenia is complex and is still the subject of research. Angiotensin converting enzyme (ACE) is a potential gene for mental illnesses due to its effects on neurotransmitters, especially dopamine. ACE levels are linked to an insertion / deletion polymorphism (I / D) in an intron of the gene. Likewise, MTHFR is a key enzyme in the carbon metabolism pathway, which includes the metabolisms of folate and homocysteine. It is well known that SNPs at the MTHFR gene cause a decrease in enzyme activity, as well as the DNA methylation process.

The aim of this study is twofold: to find the implication of certain risk factors in the occurrence of schizophrenia on the one hand and on the other hand, to explore possible associations between the ID polymorphisms of the ECA gene and A1298C of the MTHFR gene in susceptibility to schizophrenia. In this sense, we carried out two investigations (statistical and molecular) on a group of 53 people from eastern Algeria, of whom 28 were diagnosed with schizophrenia and 25 witnesses presumed to be healthy.

DNA extraction was performed by the salting-out method. Conventional PCR was used for the genotyping of the I/D polymorphism while the genotyping of the A1298C variant of MTHFR was done by PCR / RFLP using MboII for the digestion of the PCR products.

The statistical study showed that among the 28 patients recruited, schizophrenia is more frequent in men (89%) than in women (11%), the mean age of the patients was 40 years with extreme values of 25 and 65 years old, the majority of them were single without profession and smokers. However, the family antecedent factor represented only 22% of all patients studied. Statistical analysis of the genotypic and allelic frequencies of the polymorphisms and the calculation of the p-value indicate that there is no association between the polymorphisms investigated and schizophrenia.

The results obtained are preliminary and cannot be applied to the entire Algerian population.

Key words: Schizophrenia, risk factors, ID polymorphism, A1298C, ECA, MTHFR, PCR, PCR / RFLP.

الملخص

الفصام هو مرض عقلي مزمن يؤثر على الذاكرة والتفكير والإدراك والإرادة والوظائف الإدراكية الأخرى . المسببات البيولوجية لمرض انفصام الشخصية معقدة ولا تزال موضوعاً للبحث . الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) هو جين محتمل للأمراض العقلية بسبب تأثيره على النواقل العصبية ، وخاصة الدوبامين . ترتبط مستويات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين بإدخال / حذف تعدد الأشكال (I / D) في إنترون الجين. وبالمثل ، فإن MTHFR هو إنزيم رئيسي في مسار استقلاب الكربون ، والذي يتضمن أيض حمض الفوليك والهوموسيستين . من المعروف أن SNPs في جين MTHFR تسبب انخفاضاً في نشاط الإنزيم ، وكذلك عملية مثيلة الحمض النووي.

الهدف من هذه الدراسة ذو شقين : العثور على تأثير بعض عوامل الخطر في حدوث الفصام من ناحية ومن ناحية أخرى ، لاستكشاف الارتباطات المحتملة بين تعدد الأشكال ID لجين ECA و A1298C للجين MTHFR. في القابلية للإصابة بالفصام. في هدا السياق ، أجرينا تحقيين (إحصائياً وجزئياً) على مجموعة من 53 شخصاً من شرق الجزائر ، تم تشخيص 28 منهم بالفصام و 25 شاهداً يفترض أنهم بصحة جيدة.

تم إجراء استخراج الحمض النووي بواسطة طريقة كلوريد الصوديوم . تم استخدام PCR التقليدي للتنميط الجيني لتعدد الأشكال I / D بينما تم إجراء التنميط الجيني لمتغير A1298C من MTHFR بواسطة PCR / RFLP باستخدام MboII لهضم منتجات PCR.

أظهرت الدراسة الإحصائية أنه من بين 28 مريضاً الدين تم تجنيدهم ، كان مرض الفصام أكثر شيوعاً عند الرجال (89٪) منه عند النساء (11٪) ، وكان متوسط عمر المرضى 40 عاماً مع قيم قصوى تبلغ 25 و 65 عاماً كان الغالبية منهم عازبين بدون عمل ومدخنين. ومع ذلك ، فإن العامل السابق للعائلة يمثل 22٪ فقط من جميع المرضى الذين خضعوا للدراسة. يشير التحليل الإحصائي للترددات الوراثية والأليل لتعدد الأشكال وحساب القيمة p إلى عدم وجود ارتباط بين الأشكال المتعددة التي تم فحصها والفصام.

النتائج التي تم الحصول عليها أولية ولا يمكن تطبيقها على جميع سكان الجزائر.

الكلمات المفتاحية: الفصام ، عوامل الخطر ، تعدد الأشكال المعرف ، A1298C ، ECA ، MTHFR ، PCR ، PCR / RFLP.

Année universitaire : 2020-2021

Présenté par : RIHANE Inès et TALOUB Rania

Association entre les polymorphismes I/D du gène *ECA* et *A1298C* de la *MTHFR* et la susceptibilité à la schizophrénie dans l'est algérien

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

La schizophrénie est une maladie mentale chronique qui affecte la mémoire, la pensée, la perception et la volonté, et autres fonctions cognitives. L'étiologie biologique de la schizophrénie est complexe et fait encore l'objet de recherches. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ECA*) est un gène potentiel des maladies mentales en raison de ses effets sur les neurotransmetteurs, notamment la dopamine. Les niveaux d'*ECA* sont liés à un polymorphisme d'insertion/délétion (I/D) dans un intron du gène. De même, la *MTHFR* est une enzyme clé dans la voie du métabolisme du carbone, qui comprend les métabolismes du folate et de l'homocystéine. Il est bien connu que les SNP au niveau du gène *MTHFR* provoquent une diminution de l'activité enzymatique, ainsi que le processus de méthylation de l'ADN.

Le but de la présente étude est double : rechercher l'implication de certains facteurs de risque dans la survenue de la schizophrénie d'une part et d'autre part, prospector d'éventuelles associations entre les polymorphismes ID du gène *ECA* et *A1298C* du gène *MTHFR* dans la susceptibilité à la schizophrénie. Dans ce sens, nous avons mené deux investigations (statistique et moléculaire) sur un groupe de 53 personnes originaires de l'Est algérien, dont 28 ont été diagnostiquées schizophrènes et 25 témoins présumés sains. L'extraction d'ADN a été réalisée par la méthode au NaCl. La PCR classique a été utilisée pour le génotypage du polymorphisme I/D alors que le génotypage du variant *A1298C* du *MTHFR* a été fait par PCR/RFLP en utilisant la *MboII* pour la digestion des produits PCR.

L'étude statistique a montré que parmi les 28 patients recrutés, la schizophrénie est plus fréquente chez l'homme (89%) que chez la femme (11%), l'âge moyen des patients était de 40 ans avec des valeurs extrêmes de 25 et 65 ans, la majorité d'entre eux étaient célibataires sans fonction et des fumeurs. Cependant, le facteur antécédent familial ne représente que 22% de l'ensemble des patients étudiés. L'analyse statistique des fréquences génotypiques et alléliques des polymorphismes et le calcul de la p-value, indiquent qu'il n'y a pas d'association entre les polymorphismes investigués et la schizophrénie.

Les résultats obtenus sont préliminaires et ne peuvent pas être appliqués à la l'ensemble de la population algérienne.

Mots clés : Schizophrénie, facteurs de risque, polymorphisme ID, *A1298C*, *ECA*, *MTHFR*, PCR, PCR/RFLP.

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de Biologie Moléculaire, Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Laboratoire de Biologie moléculaire et cellulaire, Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Président du jury : SATTA Dalila (Professeur – UFMC1)

Encadreur : CHELLAT Djalila (Maître de conférences A - UFMC1)

Examineur : REZGOUNE Med Laarbi (Maître de conférences A - UFMC1)

