

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEM



**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie,
Sciences de la Terre et de l'Univers**



Département de Biologie

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

Biologie Option: Biologie moléculaire et génétique

Thème :

**Contribution à l'étude du potentiel diagnostique des
biomarqueurs au cours de la schizophrénie**

Présenté par : BENMANSOUR Nazim

Soutenu le : 20/06/19

Devant le jury suivant :

Présidente : Mme DALI SAHI M

MCA, Université de Tlemcen

Examinatrice : Mme SARI RAHOUI A

MCB-HU, Université de Tlemcen

Promoteur : Mr BOULENOUAR H

MCB, Université de Tlemcen

Année universitaire : 2018/2019

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers le directeur de mémoire Docteur **BOULENOUAR Housseem**, maître de conférence à l'université Abou Bakr BELKAID de Tlemcen, pour avoir dirigé ce travail en mettant accent sur l'intérêt qu'il a bien daigné porter à mes travaux et prodiguer de nombreux et judicieux conseils. Je le remercie particulièrement pour toutes ses qualités humaines.

Mes vifs remerciements ainsi que ma considération vont également à la responsable de filière **Mme DALI SAHI Majda**, maître de conférences à l'université Abou Bakr BELKAID de Tlemcen, pour son soutien et ses riches compétences durant tout le cursus.

J'exprime ici toute ma gratitude ainsi que mon respect à **Mme DALI SAHI Majda** et **Mme RAHOUI Asma** qui ont bien accepté de venir examiner mon travail, en l'occurrence, la présente soutenance.

Je voudrais aussi exprimer ma vive reconnaissance envers tous les enseignants de l'université Abou Bakr BELKAID de Tlemcen, ainsi que tous ceux qui ont participé à ma formation.

Mes remerciements s'adressent également à l'ensemble du personnel de l'établissement où a eu lieu notre recherche, le CHU de Tlemcen.

Merci aux professeurs du service psychiatrique, **Dr BOUCIF** et **Dr RAHOUI Asma**, de nous avoir accueillies, guidées et rassurées quand il le fallait.

Je tiens à remercier vivement Monsieur **le professeur MEGUENI** pour m'avoir permis de réaliser la majeure partie expérimentale dans son laboratoire. Tous les membres de son Laboratoire pour leur grande disponibilité et l'ambiance conviviale qui m'a facilité le travail.

Je souhaite remercier également l'ensemble du personnel du laboratoire de cancérologie de l'université Abou Bakr BELKAID de Tlemcen

Je veux également remercier ma famille et mes amis pour leur soutien moral.

Enfin je remercie tout particulièrement mes parents, pour leur inconditionnel tout au long de ces longues années d'études.

Dédicaces :

Je dédie ce travail à :

- Mes chers parents.
- Mes sœurs.
- Ma très chère cousine Amel.
- Ma grande famille paternelle et maternelle.
- Tous mes amis et les proches qui me sont chers.

Table des matières

I. Epidémiologie.....	9
I.1 Dans le monde.....	9
I.1.1 Prévalence.....	9
I.1.2 Incidence.....	10
I.2 Dans les pays arabes.....	11
II Physiopathologie de la schizophrénie.....	13
II.1 Les modes de début.....	13
II.1.1 Débuts aigus.....	13
II.1.2 Débuts insidieux.....	13
II.2 Les signes cliniques.....	14
II.2.1 Syndrome dissociatif.....	14
II.2.2 Syndrome paranoïde.....	15
II.2.3 L'autisme.....	15
II.3 Les formes cliniques.....	16
II.4 Prise en charge.....	16
II.4.1 Hospitalisation.....	16
II.4.2 Chimiothérapie : les Neuroleptiques.....	17
II.4.3 Electroconvulsivothérapie.....	17
II.4.4 Psychothérapie.....	17
II.4.5 Mesure sociothérapique.....	17
III. Association du polymorphisme génétique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine..	18
III.1 Enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE).....	18
III.1.1 Protéine de l'ACE.....	18
III.1.2 Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine(ACE).....	19
III.1.3 Rôle de l'ACE.....	20
III.1.4 Gène de l'ACE.....	23
III.1.5 Polymorphisme génétique de l'ACE.....	24
II.2 Association de l'ACE I/D avec les différents pathologies.....	24
II.2.1 Polymorphisme de l'ACE I/D et la pression artérielle	26

II.2.2 Polymorphisme de l'ACE I/D et les maladies cardiovasculaires	26
III.3 Liens entre le polymorphisme de l'ACE, la schizophrénie et maladie bipolaire	27
IV. Association du polymorphisme génétique du système ABO.....	31
IV.1 Les allèles A.....	32
IV.2 Les allèles B.....	32
IV.3 Les allèles O.....	33

Matériel et méthodes

I. Population étudiée.....	34
I.1 Critères d'inclusion et d'exclusion.....	34
II. Méthodes de travail.....	35
II.1 Recueil des données.....	35
II.2 Prélèvement sanguins.....	35
II.3 Extraction d'ADN.....	35
II.3.1Extraction de l'ADN par la technique NaCl (Salting out).....	35
II.3.1.1 .Lyse des globules rouges.....	35
II.3.1.2 Lyse des globules blancs.....	36
II.3.1.3 Précipitation de l'ADN	36
II.3.1.5. Dissolution de l'ADN.....	36
II.3.2 Extraction par le kit Blood de WiraGen®	36
II.4 Dosage de l'ADN.....	38
II.5 Amplification par polymérisation en chaîne (PCR).....	38
II.5.1.Principe de la PCR.....	38
II.5.2 Condition d'amplification ACE	40
II.5.2.1 Le Mix.....	40
II.5.2.2 Les amorces.....	41
II.5.2.3 Les cycles d'amplification.....	41
II.5.2.4 Test d'amplification.....	41

Résultats et discussion

I. Description de la population	41
II. Les variables propres à la description de l'échantillon	42
III. Analyse multi variée :	46
IV. Dosage et détermination de la concentration de l'ADN.....	47
V. Résultats de la régression logistique.....	47

VI. Résultat du test khie deux.....	49
Conclusion et Perspectives	53
Références Bibliographiques.....	55

INTRODUCTION

LISTE DES ABREVIATIONS

ACP : Analyse des composantes principales

ACE: AngiotensinConverting Enzyme

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADNc : Acide désoxyribonucléique complémentaire

ANG : Angiotensine

BB5: Binding Buffer

BD: Bipolar Disease

BET: Bromure d'éthidium

CB5 : Clean Buffer

CI : Intervalle de confiance

DMSO: Dymethyl Sulfoxyde

DO: Densité Optique

EB: Elution Buffer

EDTA : Acide éthylènediaminotétraacétique

Hcl : Acide chlorhydrique

HTA : Hypertension Artérielle

IDM : Infarctus du myocarde

I/D: Insertion/Délétion

Mgcl2 : Clorure de magnesium

NaCl : Chlorure de Sodium

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase chain reaction

pb : Paire de bases

PK: Proteinase K

RO: Odd Ratio

SDS: Sodium Dodecyl Sulfate

SRA: System Renin Angiotensin

TAE: pour Tris, Acétate, EDTA

Taq: Thermus Aquaticus

TBE: Tris Borate EDTA

WB5: Wash Buffer

LISTE DES TABLAUX

Tableau1 : Prévalence et incidence de la schizophrénie.

Tableau2 : Distribution génotypique et allélique de l'ACE dans les groupes d'études.

Tableau 3 : La prévalence des génotypes du polymorphisme de l'ACE I/D dans les cas et les témoins.

Tableau 4 : Les variables propres à la description de la population (Cas).

Tableau5.Résultats de l'étude du modèle de régression logistique.

Tableau6 : La relation entre Tabac et Sous type de schizophrénie chez les schizophrènes.

Tableau7 : La relation entre Tabac et Nombre de suicide.

Tableau8 : La relation entre Antécédents familiaux et Nombre de suicide.

Tableau9 : La relation entre Tentative de suicide et Sous type de schizophrénie.

LISTE DES FIGURES

Figure1: Incidence de la Schizophrénie après 1985

Figure2: Hydrolyse de Phe-His des peptides

Figure3: Structure de l'ACE (Protein Data Bank)

Figure4: Rôle de l'ACE dans le système rénine angiotensine

Figure5 : Métabolisme de l'angiotensine

Figure6 : Conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I.

Figure7 : Polymorphisme génétique de l'ACE. (Lefebvre, 2008)

Figure8: Structure of the ABO protein. Based on PyMOL rendering of PDB 1lz0

Figure9 : Principe de la PCR

Figure 10 : Répartition des cas et témoins selon l'Age.

Figure 11 : Répartition des cas et témoins selon le sexe.

Figure 12 : Répartition des cas selon les sous types de schizophrénie

Figure 13 : Répartition des témoins selon les modes de début.

Figure 14 : Répartition des témoins selon les habitudes toxiques.

Figure 15 : Répartition des témoins selon les antécédents familiaux

Figure 16 : Répartition des témoins selon les tentatives de suicide.

Figure17 : Plan ACP axe2 et axe1 inertie 30

La schizophrénie est une affection psychotique, d'expression très variée ; un trouble qui aboutit à la désorganisation de la personnalité et altère sévèrement le rapport à la réalité. Elle touche 1 % de la population mondiale. Les troubles débutent entre 18 et 25 ans et évoluent sur la vie entière. De nombreuses hypothèses existent sur ses causes, mais son origine reste inconnue. Actuellement les chercheurs pensent que l'addition de facteurs génétiques et de stress psychologiques et environnementaux créerait une vulnérabilité, permettant le développement des troubles. Elle peut avoir un impact important sur l'adaptation sociale et entraîner une grande souffrance chez la personne et ses proches. **(Hajar MAZAHERI, Mar 2015)**

L'Enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) est un composant important du Système Rénine Angiotensine, qui peut convertir l'angiotensine I (Ang I) en un peptide actif appelé l'angiotensine II (Ang II). (Hajar MAZAHERI, Mar 2015). Le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ACE, est localisé sur le chromosome 17q23, mesurant environ 21 Kb et constitué de 26 exons. Le clonage de l'ADNc de l'ACE, a permis d'identifier un polymorphisme d'Insertion (I)/Délétion (D) d'un fragment intronique de 287 pb, riche en séquence *Alu*, au sein de l'intron 16 (Soubrier, 1988). Trois génotypes sont possibles, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygote (ID) (Laraqui, 2006). Ce polymorphisme I/D affecte fortement le taux plasmatique de l'ECA, mais son mécanisme d'action est probablement lié à un déséquilibre de liaison avec un autre polymorphisme plutôt qu'à un effet direct, puisque le polymorphisme I/D est localisé dans un intron (Rigat B, 1990).

Les groupes sanguins ont un intérêt fondamental dans la génétique humaine **(Loua. A et al, 2007)**.

La connaissance de la répartition différentielle des groupes sanguins dans les populations humaines est d'un intérêt capital à notre époque de l'énorme et rapide accroissement démographique avec ses taux variables suivant les continents et les nations .Elle est nécessaire aussi à d'autres égards. Ainsi on ne peut mettre en évidence des associations des groupes sanguins avec des maladies.

Plusieurs études ont été consacrées aux groupes sanguins ABO et/ou Rhésus dans le monde. En revanche, l'étude du polymorphisme génétique de l'enzyme de conversion de

l'Angiotensine et du système ABO chez les schizophrènes reste encore méconnue en Algérie. Par conséquent, dans cette étude nous avons assignés comme objectifs d'explorer les facteurs de risques chez les schizophrènes, et de mettre en évidence d'éventuelles associations entre deux nouveau variants génétiques qui sont le polymorphisme insertion/délétion de l'ACE et le système ABO avec le risque de survenue de la schizophrénie. **(Kheruman. R, 1960)**

REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

I.1 Dans le monde :

La schizophrénie est présente dans le monde entier. La prévalence de la schizophrénie (c'est-à-dire le nombre de cas dans une population à un moment donné) est de 1% à l'échelle mondiale. L'incidence (le nombre de nouveaux cas chaque année) est d'environ 1,5 pour 10 000 personnes.

La schizophrénie est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. L'âge modal d'apparition se situe entre 18 et 25 ans chez les hommes et entre 25 et 35 ans chez les femmes, avec un second pic au moment de la ménopause. Il semble également que le pronostic soit pire chez l'homme (Erick Messias *et al*, 2009).

I.1.1 Prévalence

La prévalence ponctuelle de la schizophrénie est la proportion de la population à un moment donné qui présente ce trouble. La prévalence ponctuelle de la schizophrénie est d'environ cinq pour mille dans la population générale. Le tableau 1 présente une estimation de la prévalence et de l'incidence de différentes régions (Erick Messias *et al*, 2009).

TABLE 1

Prevalence and incidence of Schizophrenia per 1000 population.

Area	Date	Author	Age	Prevalence		Incidence
				Type	Rate	
Denmark	1977	Nielsen	15 +	Lifetime	2.7	
	1972	Munk-Jorgensen	All	Annual		0.12
Baltimore, Maryland, USA	1963	Wing	All	One year	7	
	1963	Warthen	All	Annual		0.7
Camberwell, England	1963	Wing	15+	One year	4.4	
	1971	Hailey	All	Annual		0.11
Ireland	1973	Walsh	15+	Point	8.3	
	1986	WHO	15-54	Annual		0.22
Portogruaro, Italy	1982-9	de Salvia et al.			2.7	
	1989	de Salvia et al.		Annual		0.19
Hampstead, England	1991-5	Jeffreys et al.			5.1	
	1991-5	McNaught et al.		Annual		0.21

Selected from reviews by [Eaton \(1985, 1991\)](#), with additions of Jeffreys et al. (1997), McNaught et al. (1997), and de Salvia et al. (2000).

Tableau1 : Prévalence et incidence de la schizophrénie.

I.1.2 Incidence

L'incidence de la schizophrénie est d'environ 0,002% / an. Les incidences présentées sont toutes estimées pour un an, ce qui rend la comparaison un peu plus précise. L'intervalle de l'incidence annuelle du tableau 1 va de 0,00011% / an à 0,0007%/ an et ne serait pas beaucoup affectée si plusieurs dizaines d'autres études, examinées ailleurs, étaient incluses. La présentation de prévalence et d'incidence des mêmes régions montre que la prévalence ponctuelle est généralement dix fois plus supérieure que l'incidence annuelle, ce qui indique le caractère chronique de la maladie (**Erick Messias et al, 2009**).

Comme le montre la figure 1, les taux d'incidence varient considérablement à travers le monde. Les barres noires représentent l'étude de l'OMS sur l'incidence, qui révèle une variation plus faible, probablement à cause de la standardisation de la méthode. La conclusion de cette étude laissait penser qu'il n'y avait que peu ou pas de variation dans la schizophrénie dans le monde, ce qui ferait de la schizophrénie une maladie très inhabituelle. La figure 1 montre une variation supérieure à un ordre de grandeur, allant d'une estimation basse à Vancouver de 0,04 / 1000 / an à une estimation élevée à Madras de 0,58 / 1000 / an. Les études de Vancouver ⁵ et de Madras ont été soigneusement réalisées et leurs estimations sont crédibles (**Beiser M et al, 1993**), (**Rajkummar.S, 1993**)

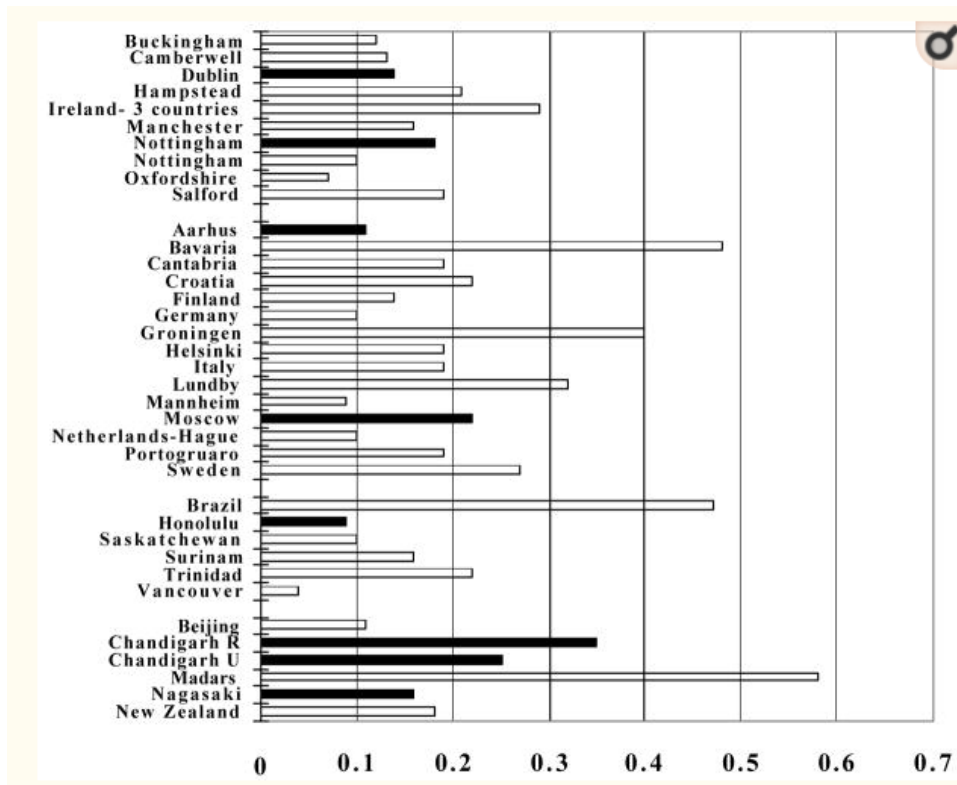


Figure1: Incidence de la schizophrénie après 1985

La force de morbidité liée à la schizophrénie atteint son maximum chez les jeunes adultes. Les hommes ont tendance à avoir une apparition plus précoce. L'incidence maximale pour les hommes et les femmes se situe dans la tranche 18-25. Le pic chez les jeunes adultes est plus marqué chez les hommes. Les femmes présentent un deuxième pic entre 55 et 64 ans (**Erick Messias et al, 2009**).

Les données suggèrent que les hommes présentent un risque de schizophrénie plus élevé au cours de leur vie, ceci est confirmé par deux méta-analyses portant sur cette question, montrant que les hommes présentent un risque plus élevé de schizophrénie de 30 à 40 % au cours de leur vie (**McGrath J et al, 2004**).

I.2 Dans les Pays Arabes :

Une évaluation de la recherche en santé mentale dans le monde arabe a identifié une augmentation constante du nombre de publications sur une période de 33 ans (1966-1999), malgré le financement limité alloué à la recherche par les gouvernements Arabes.

L'épidémiologie de la schizophrénie reste méconnue en Algérie. Il n'existe, à ce jour et à notre connaissance, aucune étude qui nous permet d'effectuer ce travail.

Selon le peu de références qu'on a trouvé, une mise à jour de cette évaluation sera publiée prochainement. À ce jour, les examens sur le suicide, les troubles de l'utilisation des substances, le trouble anxieux et le déficit d'attention et d'hyperactivité ont été publiés. Le but de ces examens était de mettre à jour les cliniciens, les chercheurs et les étudiants sur les recherches dans le monde arabe. Ce document présente des revues l'épidémiologie de la schizophrénie et des troubles psychotiques dans le monde arabe (**Rim Saab et al, 2011**).

Les résultats obtenus ont montré que malgré le manque de la littérature sur la schizophrénie et les troubles apparentés dans le monde arabe, une variété de sujets a émergé dans la recherche actuelle. Selon les publications identifiées, la prévalence des troubles psychotiques variait entre 0,7% et 5,6% sans que les différences entre les sexes ne soient soulignées. Plusieurs études ont examiné la comorbidité parmi les troubles psychotiques et la consommation de substances ou la dépression, et/ou la charge liée aux troubles psychotiques (stigmatisation et discrimination, fardeau familial, fardeau de la criminalité, fardeau du manque de traitement, fertilité et décès).

Enfin, Il existe un besoin non satisfait d'études nationales sur la schizophrénie et les troubles dans cette région du monde afin d'identifier l'ampleur du problème et, par conséquent, d'éclairer la future orientation de la recherche et de la pratique clinique (**Rim Saab et al, 2011**).

II. Etiopathogenie:

II.1 Données biologiques de la schizophrénie

- ✓ L'implication de facteurs biologiques dans la schizophrénie est suspectée depuis longtemps sans que leur origine primaire ou secondaire n'ait pu être déterminée.
- ✓ L'hypothèse dopaminergique est encore, à l'heure actuelle, la mieux étayée.

D'autres neurotransmetteurs tel la sérotonine, le glutamate, la noradrénaline, l'acide gamma-amino-butyrique et les neuropeptides sont venues plus récemment enrichir les données biologiques de ce trouble et offrir de nouvelles modélisations (**J.P. OLIE *et al*, 2000**), (**J.L. SENON *et coll.*, 1996**), (**L'ENCEPHALE *et al*, Jan 2006**), (**J-P MACHER *et al*, Avr 200**)

II.2 Hypothèse neuro-pathologique

- ✓ Les études récentes se sont concentrées sur le lobe frontal et la formation hippocampique, dont les fonctions sont atteintes dans ce trouble.
- ✓ Dans la schizophrénie, l'activité du cerveau est probablement beaucoup plus perturbée que ne l'est sa structure.
- ✓ Ces perturbations du fonctionnement pourraient relever de l'atteinte des voies de transmission de l'information plutôt que des centres dédiés à des fonctions spécifiques.
- ✓ Diverses anomalies des volumes régionaux, de la densité neuronale, du volume des neurones et du nombre des épines dendritiques ont pu être mises en évidence. Leur rôle physiopathologique précis reste à élucider.

II.3 Modèles développementaux schizophrénie

- ✓ Ils reposent sur l'hypothèse selon laquelle des anomalies structurelles cérébrales, séquellaires de perturbations précoces du neuro-développement, pourraient être impliquées dans l'étiopathogénie des schizophrénies.
- ✓ Les schizophrénies « neuro-développementales » seraient caractérisées par une surreprésentation masculine, des anomalies pré-morbides du développement psychomoteur et affectif, un âge de début précoce, une symptomatologie déficitaire, et un pronostic péjoratif.

II.4 Données génétiques de la schizophrénie

- ✓ La caractérisation de facteurs de vulnérabilité génétique à la schizophrénie permettra des classifications diagnostiques étiologiques et ouvrira de nouvelles voies d'approches pour la thérapeutique de ces affections.
- ✓ Le mode de transmission d'un phénotype schizophrénie ne répond pas à un modèle mendélien classique : autosomique dominant ou récessif, ou lié à l'X. le modèle le plus compatible avec les données familiales est un modèle polygénique.

II.5 Neuropsychologie cognitive de la schizophrénie

- ✓ Les perturbations cognitives sont considérés comme primaires, inhérentes au processus de la maladie et présentes dès son début « généralisée à l'ensemble des fonctions, atteint de manière prédominante les fonctions exécutives ou la mémoire ».
- ✓ Pour de nombreux auteurs, les anomalies cognitives précèdent le déclenchement de la maladie.

II.6 Données psycho-génétiques de la schizophrénie

Freud interprète les sentiments de grande catastrophe, de fin du monde, de mort imminente, de transformation du monde que connaît Schreber au début de sa maladie comme la traduction du retrait des investissements libidinaux des objets externes « car l'univers subjectif du malade a pris fin depuis qu'il lui a retiré son amour ».

*la libido détachée des objets reflue sur le Moi en une régression au stade narcissique, auquel le sujet était resté anormalement fixé.

*L'apparition du délire et le travail délirant se comprennent comme une tentative de restauration des relations objectales (**J.P. OLIE *et al*, 2000**), (**J.L. SENON *et coll.*, 1996**), (**L'ENCEPHALE *et al*, Jan 2006**), (**J-P MACHER *et al*, Avr 200**)

III. Physiopathologie de La schizophrénie

La schizophrénie est un trouble mental grave qui affecte la pensée, ressenti et le comportement de la personne.

Le terme de schizophrénie (schizo = diviser, phrénie = pensée) est proposé par BLEULER en 1911 pour caractériser la dislocation du fonctionnement psychique et la perte de cohésion du sujet malade.

La schizophrénie est une affection psychotique plurifactorielle complexe, débutant souvent chez les sujets jeunes (entre 16 et 30 ans), elle évolue de manière chronique et touche autant l'homme que la femme.

Elle touche 1 % de la population mondiale.

La sémiologie de cette maladie est caractérisée par trois grands syndromes :

- Syndrome dissociatif
- Syndrome délirant paranoïde
- Syndrome autistique

II.1 Les modes de début

III.1.1 Débuts aigus

- Bouffée délirante aiguë
- Etat dépressif atypique
- Etat maniaque
- Troubles du comportement (Gestes agressifs bizarres, sans explication)

III.1.2 Débuts insidieux

1.2.1. Fléchissement de l'activité (scolaire, professionnelle...)

1.2.2. Modification du caractère

1.2.3. Modification de l'affectivité (affectivité marquée par la bizarrerie)

1.2.4. Manifestations pseudo-névrotiques

- Troubles obsessionnels
- Troubles anxieux
- Troubles phobiques
- Préoccupations corporelles (dysmorphophobies)

1.2.5. Troubles du comportement alimentaire

1.2.6. Toxicomanies, alcoolisme

II.2 Signes cliniques

II.2.1 Le syndrome dissociatif :

Caractérisé par la rupture de l'unité psychique provoquant une perte de l'harmonie entre les différents champs de la vie psychique de la personne et un relâchement des associations qui affectent la vie relationnelle et mentale.

II.2.1.1 Troubles du cours de la pensée

C'est une atteinte dynamique de la pensée avec une perte de cohérence et de logique.

Trouble des associations (Le sujet passe d'une idée à une autre sans suite logique).

- Le barrage : un arrêt brutal du discours, qui peut reprendre sur le même ou sur un autre thème.
- Le fading mental : moins intense que le barrage, Correspond à un ralentissement du débit verbal et du son puis cela reprend son rythme.

II.2.1.2 Troubles du langage

- Le discours ne semble plus nécessairement destiné à établir un contact.
- Néologismes (mots inventés)
- Paralogisme (mauvaise utilisation des mots)
- Agrammatisme (mauvaise utilisation de la syntaxe)
- Maniérisme du langage (préciosité)
- Mutisme ou semi-mutisme : cela a pour fonction de couper le contact avec la réalité. Il y a parfois des impulsions verbales qui vont couper le mutisme.
- Altération de la syntaxe : agrammatisme ou paragrammatisme.)

II.2.1.3 Altération du système logique

Le malade à sa propre logique qui confère au discours un aspect bizarre et impénétrable.

- Rationalisme morbide
- Altérations des capacités de raisonnement (prend les choses au premier degré)

II.2.1.4 Troubles de l'affectivité

Le sujet malade véhicule les deux sentiments au même temps, par exemple (parler de la mort d'un proche avec un grand sourire)

II.2.1.5 Troubles psychomoteurs

- Maniérisme gestuel
- Stéréotypies motrices (balancement, grattage...)
- Phénomènes en écho : écholalie, échomimie, échopraxie
- Négativisme (refus de la main tendue, regard fuyant...)

II.2.1.6 La dépersonnalisation

Elle se caractérise par un sentiment de perte de l'intégrité psychique suite d'une angoisse intense de néantisation.

II.2.2 Le délire paranoïde

C'est un délire flou (peu ou pas cohérent), incohérent, chaotique avec des mécanismes polymorphes (hallucinations, illusions, intuitions...) et les thèmes souvent intriqués (mystiques, persécutions, influence...).

Le malade a le sentiment que ses pensées sont volées ou devinées. Il perçoit un écho et un commentaire de sa pensée ou de ses actes.

II.2.3L'autisme

C'est une modification des rapports du sujet au monde qui se caractérise par :

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

L'installation de ce monde autistique est causée par un isolement social sévère.

II.3 Les formes cliniques

La schizophrénie paranoïde	Prédominance de l'activité délirante paranoïde
La schizophrénie hébéphrénique	Prédominance du syndrome dissociatif et de l'autisme
La schizophrénie catatonique	Prédominance du syndrome dissociatif au niveau psychomoteur. Cette forme correspond à une perte de l'initiative motrice pouvant évoluer jusqu'à la
Les troubles schizo-affectifs (schizophrénie dysthymique)	Association de troubles schizophréniques à des troubles de l'humeur (épisodes maniaques, dépressifs ou mixtes)
Les schizophrénies pseudo-névrotiques	Manifestations de symptômes d'allures névrotiques (obsessionnels, phobiques, anxieux, hystériques...), souvent à l'origine d'errances diagnostiques.
L'héboïdophrénie	Existence de troubles pseudo-psychopathiques.

II.4 Prise en charge

II.4.1 Hospitalisation

Elle est nécessaire dans les formes aiguës, troubles du comportement, refus thérapeutique, risque auto ou hétéro agressif....

II.4.2 Chimiothérapie : Les Neuroleptiques : anti psychotique

Elle permet l'amélioration du pronostic de la schizophrénie et l'atténuation plus rapide des symptômes schizophréniques.

- Neuroleptiques anti productifs (antidélirants) pour traiter les symptômes paranoïdes
- Neuroleptiques sédatifs pour atténuer les états d'agitation
- Neuroleptiques désinhibiteurs pour lutter contre les symptômes déficitaires
- Neuroleptiques « atypiques » dont l'action est à la fois antiproductive et antidéficitaire(**J.P. OLIE et al, 2000**).

II.4.3 Electroconvulsivothérapie

Indiquée dans les formes résistantes au traitement et dans les formes catatoniques.

II.4.4 Psychothérapie

Thérapies cognitives et comportementales afin de développer les habiletés sociales.

II.4.5 Mesures sociothérapeutiques

Assurer la proximité des soins.

Reclassement professionnel.

Inscription à la COTOREP.

Mesures afin de favoriser une réadaptation socioprofessionnelle. (**J.P. OLIE et al, 2000**), (**J.L. SENON et coll., 1996**), (**L'ENCEPHALE et al, Jan 2006**), (**J-P MACHER et al, Avr 200**)

L'ACE a une séquence complète en acides aminés qui existe sous trois formes :

- Une forme membranaire, pourvue de peptide d'ancrage, de poids moléculaire 160 Kda
- Une forme circulante soluble légèrement plus petite, de PM 140 Kda
- Une forme testiculaire de PM 90 Kda.

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

Un peptide hydrophobe permet d'ancrer l'ACE sur la membrane cellulaire endothéliale et épithéliale. Un clivage protéolytique au niveau de la partie ancrée à la membrane cellulaire produit la forme circulante de l'enzyme (**Laraqui, 2006 ; Diallo, 2011**).

IV.1.2 Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE)

La séquence de l'ACE membranaire met en évidence une structure protéique qui comporte quatre domaines distincts :

- Un court domaine intracellulaire carboxy-terminal de 24 acides aminés
- Un domaine transmembranaire hydrophobe de 20 acides aminés qui sert à ancrer la protéine dans la membrane cellulaire
- Deux domaines extracellulaires ayant entre eux une forte homologie (60%) qui possèdent chacun un site actif pour lier le zinc (**Laraqui, 2006**).

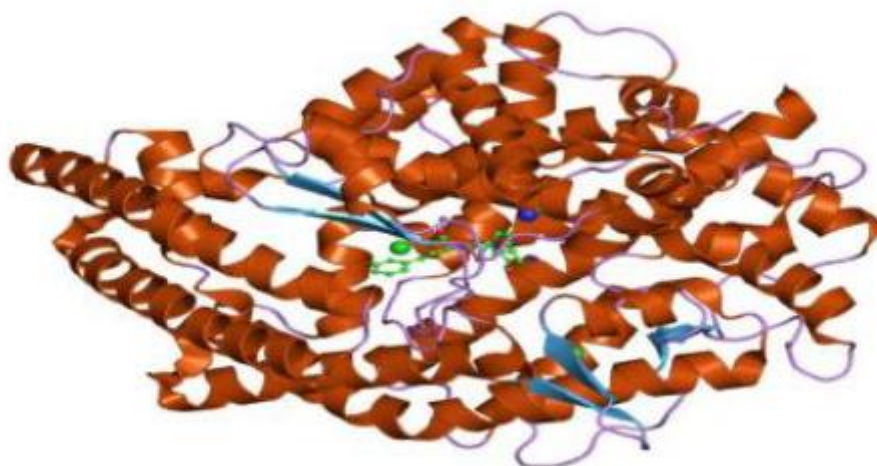


FIGURE 3: Structure de l'ACE (Protein Data Bank)

IV.1.3 Rôle de l'ACE :

IV.1.3.1 Dans le système rénine angiotensine

IV.1.3.1.1 Le système rénine angiotensine

Le système rénine angiotensine (SRA) est responsable dans le maintien de l'homéostasie sanguine, important dans la cascade d'activation qui est impliquées dans la régulation de la pression artérielle et le contrôle des fonctions cardiovasculaires de l'organisme.

Le SRA est composé d'enzymes protéolytiques (la rénine et l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE)), de peptides qui ont un potentiel vasoactif (angiotensinogène, l'angiotensine I et l'angiotensine II qui est la principale hormone effectrice) et de récepteurs (RAT₁ et RAT₂) qui jouent le rôle de protéines fonctionnelles du SRA (**De Mohan K et al, 1993**), (**Sealey JE**), (**SA., Oct 2007**).

L'ACE a un rôle important dans le SRA,

- Elle maintient la pression artérielle et l'équilibre hydrominéral par 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.
- Elle permet de convertir l'angiotensine I (10 acides aminés) en angiotensineII (8acides aminés) qui agit sur les cellules musculaires lisses (vasoconstriction) et sur les surrénales (synthèse et sécrétion de l'aldostérone).
- Catalyse la réaction enzymatique de la bradykinine. C'est pourquoi l'ACE porte aussi le nom de kininase I.

Dégrade la bradykinine en kinines inactive (**Lefebvre, 2008 ; Hajar MAZAHERI, Mar 2015**)

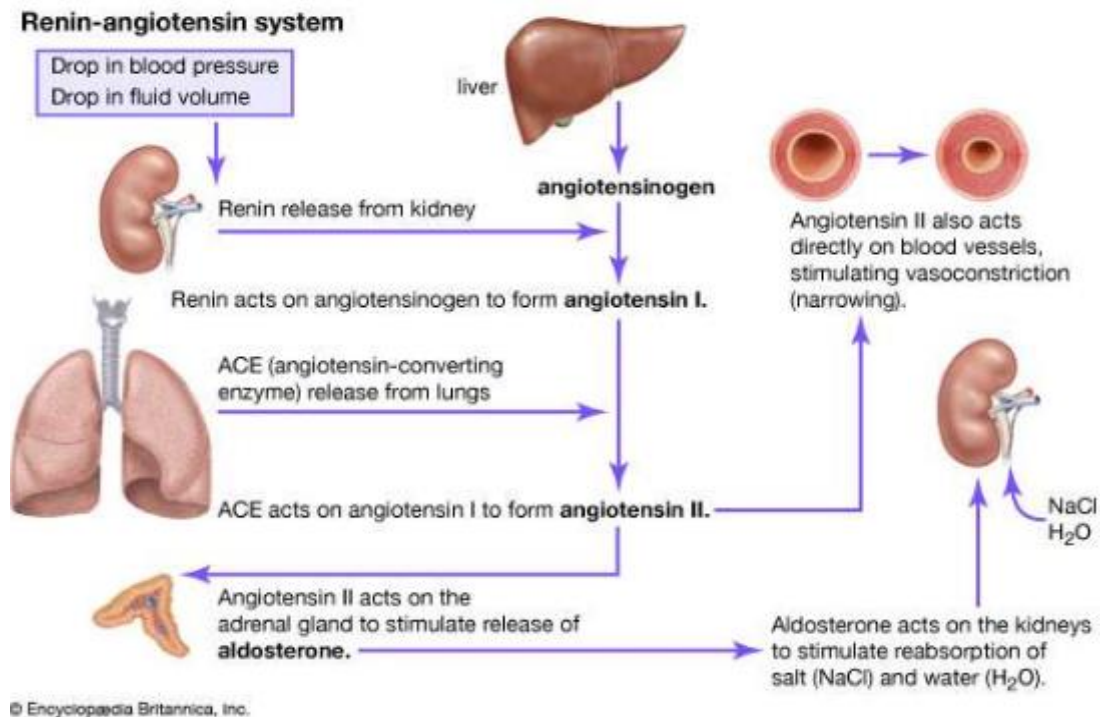


Figure4 : Rôle de l'ACE dans le système rénine angiotensine.

IV.1.3.2 Métabolisme de l'angiotensine

- L'angiotensine provient de la protéolyse partielle de l'angiotensinogène qui est une protéine de haut poids moléculaire (485 acides aminés ; 53154 Da), elle est hydrolysée spécifiquement par l'activité enzymatique de la rénine pour produire l'angiotensine I
====> l'angiotensinogène et l'angiotensine sont inactives
- L'angiotensine I est hydrolysée par l'enzyme de conversion ACE en clivant ses deux derniers acides aminés, pour donner une hormone active l'angiotensine II
- L'angiotensine II est rapidement attaquée à son extrémité NH₂-terminale par plusieurs exoprotéases, pour donner l'angiotensine III qui sera dégradée plus complètement dans le foie (**Raisonnier, 2003**).

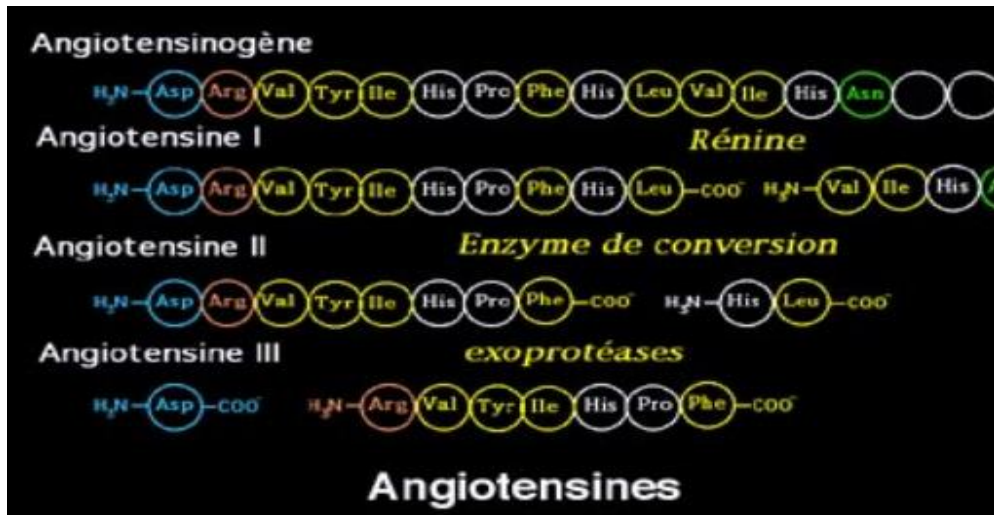


Figure5 : Métabolisme de l'angiotensine.

IV.1.3.2.1 Rénine :

La rénine est une aspartyl protéase , elle a une activité de protéase sur les liaisons peptidiques situées du côté COOH des résidus Leucine.

En cas d'hypotension, la rénine est sécrétée par les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire dans le rein.

- La rénine détache les 10 premiers acides aminés du côté NH_2 -terminal de l'angiotensinogène ((protéine plasmatique d'origine hépatique, d'une masse de 58 kDa) pour libérer l'angiotensinogène I (**Raisonnier, 2003**).

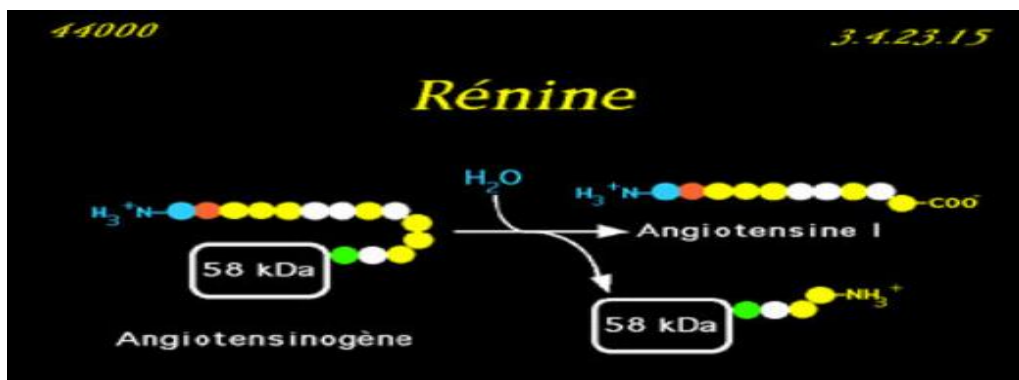


Figure6 : conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I.

IV.1.3.2.2 L'angiotensine I

L'Ang I est un décapeptide qui contient une séquence peptidique de l'Ang II mais qui ne possède aucune activité physiologique connue. Produite à partir de l'angiotensinogène L'Ang I est clivée par l'ACE par élimination d'un dipetide (His-Leu) du côté C-terminal en Ang II (**Jeremy Abdul, 2010**).

IV.1.3.2.3 L'angiotensine II

L'Ang II est la principale hormone effectrice, elle représente l'effecteur principal du SRA. Elle est produite à partir de l'Ang I.

Elle se fixe sur deux types de récepteurs à sept domaines transmembranaires, les récepteurs (RAT₁ et RAT₂) pour exercer ses effets physiologiques dans le SRA, déclenchant différentes voies de signalisation pour aboutir à l'augmentation de la pression artérielle, une réponse structurale hypertrophiante, et à des réponses pro-inflammatoires et pro-coagulantes suite à l'activation du récepteur (**Jeremy Abdul, 2010**).

IV.1.4 Gène de l'ACE

Le gène de *l'ACE* est localisé sur le chromosome 17 en position 17q23. Il mesure 21kb, comportant 26 exons et 25 introns. La taille des introns varie de 150 pb (introns 17 et 25) à 2000 pb (intron 20). La longueur des exons varie de 88 pb (exon 16) à 481 pb (exon 26). Son transcrit mature a une taille de 4.3 Kb et il est traduit en un peptide de 1340 acides aminés (**Gwan Gyu et al, 2014 ; De Mohan et al, 1993**).

IV.1.5 Polymorphisme génétique de l'ACE

Le clonage de l'ADNc de *l'ACE* a permis d'identifier un polymorphisme d'Insertion(I)/Délétion (D) d'un fragment intronique de 287 pb, riche en séquence *Alu*, au niveau de l'intron 16 (**Lefebvre, 2008 ; Florent SOUBRIER et al, 1988**).

La séquence *Alu* appartient à une famille d'ADN moyennement répétitive qui possède un site de restriction pour l'enzyme *AluI* et comporte 300 000 copies de 300 pb, elle est retrouvée tout au long du génome, même dans les introns des gènes de *l'ACE*.

La fonction des séquences *Alu* est inconnue et elle a un rôle éventuel dans la réplication qui n'est pas encore prouvé.

Une présence singulière de formes insérées ou délétées pour une séquence de 190 pb indique l'existence de deux allèles : I (Insérée) de 490 pb et D (Délété) de 190pb et qui définit le polymorphisme du gène *ACE* I/D.

Trois génotypes sont possibles, un hétézygote (ID) et deux homozygotes (II et DD).

La relation entre phénotype et le génotype de l'*ACE* est transmissible selon les lois de Mendel (Laraqui, 2006).

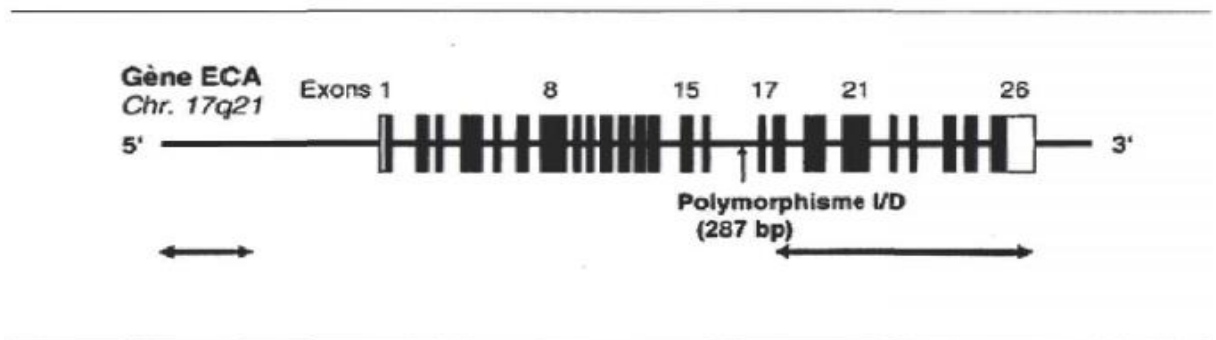


Figure7 : Polymorphisme génétique de l'ACE. (Lefebvre, 2008)

III.2 Association de l'ACE I/D avec les différentes pathologies :

III.2.1 Polymorphisme de l'ACE I/D et la pression artérielle :

Plusieurs études ont montré l'association entre l'allèle D qui est un allèle de risque suite à son association à l'activité d'ACE accrue à la pression artérielle et l'hypertension artérielle (Giner *et al*, 2000 ; Agachan *et al*, 2003 ; Staessen *et al*, 1997 ; A.Zniber *et al*, 2015)

Une première étude prospective cas-témoins qui inclu des patients diabétiques de type 2 indemnes de néphropathie diabétique qui ont été suivis au centre de consultation. Le polymorphisme I/D de l'*ACE* a été effectué par une PCR (A.Zniber *et al*).

Durant cette période d'étude, ils ont recruté 58 patients diabétiques de type 2 (28 patients non hypertendus et 30 patients hypertendus). Le génotype le plus fréquent était le DD dans les deux groupes (et 50 % chez les patients avec HTA et 53,6 % chez les patients sans HTA) suivi par les génotypes II puis ID, mais il n'y avait pas de différence significative entre les génotypes et la fréquence des allèles entre les deux groupes.

Nombreuses études ont souligné une association de l'excès de risque d'événement cardiovasculaire en cas d'HTA avec le polymorphisme I/D du gène de l'ACE (**A.Zniber et al**).

Une deuxième étude qui a été menée sur des personnes avec le génotype Délétion/Délétion ont une concentration plasmatique d'ACE deux fois plus élevée que les personnes qui portent un génotype insertion/insertion ou insertion/délétion.

La première méta-analyse sur ce sujet a été publiée par Staessen et al (octobre 1997), elle inclut 23 études et composée de 28 groupes de cas-témoins avec un total de 6923.

Cette analyse a indiqué un risque de 10% pour l'hypertension chez les sujets portant un génotype DD par rapport à ceux qui ont le génotype II (**Staessen et al, 1997**).

Des analyses de sensibilité ont été faites en sous-groupes en fonction de l'âge moyen, l'origine ethnique et le sexe. Ceci à montrer une relation significative entre l'allèle D et l'hypertension chez les femmes (**Staessen et al, 1997**).

III.2.2 Polymorphisme de l'ACE et maladies cardiovasculaires :

Depuis quelques années, des recherches ont été faite sur le polymorphisme génétique I/D de l'ACE qui est un excellent marqueur de risque d'IDM. Ce polymorphisme est la présence ou l'absence d'un fragment de 287 pb au niveau de l'intron 16 du gène de l'ACE (**S. Mehri, 2005**).

L'analyse de la littérature a montré une prédominance du génotype DD chez le groupe atteint d'IDM comparé au groupe témoin et il a été précisé dans l'étude de Cambien et al (1992) que les sujets porteurs d'une cardiopathie ischémique sont de génotype DD par rapport au groupe témoin.

L'allèle D du polymorphisme a été associé à des risques accru d'infarctus du myocarde et d'autres maladies des troubles cardiaques (**Cambien et al, 1992 ; Raynolds et al, 1993 ; Schunkert et al, 1994**), ainsi que les maladies cérébro-vasculaires (**Sharma P, 1994**) .

Parallèlement aux données de la littérature, S.Mhri et al (2005) ont analysé le polymorphisme génétique (I/D) de l'enzyme de conversion d'angiotensine II par une étude cas-témoins.

Le groupe 1 : 36 patients atteints d'infarctus du myocarde, d'âge moyen $57,13 \pm 10,57$ ans (35-81) ont été comparés au groupe2 avec 37 témoins, d'âge moyen de $54 \pm 18,38$ ans (25-81).

Les résultats obtenus ont montré que le groupe 1 a un génotype DD dans 52,78 % et 27,03 % dans le groupe 2 (**S.Mehri, 2005**).

Les sujets avec un bas risque d'athérosclérose mais qui ont eu un IDM sont aussi porteurs du génotype DD (**Sigusch et al, 1997**).

Si les sujets avec le génotype DD sont plus affectés par la survenue d'un événement vasculaire, en revanche d'autres études démontrent l'inverse, des sujets atteints d'une maladie cardiovasculaire mais porteurs des génotypes ID ou II.

Le résultat obtenu par **Badenhop et al, (1995)** conclut que le polymorphisme ID est un facteur de risque indépendant de la survenue de la coronaropathie. Ce polymorphisme n'est pas seulement associé à des antécédents parentaux d'IDM mais aussi chez les grands parents qui ont eu des accidents coronariens.

Par ailleurs, d'autres auteurs n'impliquent pas le polymorphisme du gène *ACE* dans ces affections. Le projet CORGENE (**Jeunemaitre et al., 1997**), ne montre pas d'association entre le polymorphisme de l'*ACE* et les caractéristiques cliniques des patients ayant subi une angiographie soit lors de leurs bilan soit pour suspicion d'IDM.

Aussi, **Lindpainter et al., (1995)** ont évalué l'impact du polymorphisme de l'*ACE* chez 387 hommes qui ont subi un IDM ou qui sont porteur de pathologie coronarienne ne montre pas une différence significative de la répartition génotypique entre les malades et les sains.

L'étude de **Mattu et al., (1995)** a montré l'absence de relation entre le polymorphisme de l'*ACE* et la coronaropathie (**Benetos et al, 1997 ; Badenhop et al, 1995 ; Jeunemaitre et al, 1997 ; Lindpainter et al, 1995 ; Mattu et al, 1995**).

III.3 Lien entre polymorphisme de l'ACE, la schizophrénie et maladie bipolaire :

La schizophrénie et les troubles bipolaires (BDs) sont deux troubles mentaux débilissants, qui se manifestent tôt à l'âge adulte et sont associés à des troubles cognitifs, troubles de l'humeur et de la psychose (**Pearlson GD, 1989, 1997**). Les deux ont une prévalence d'environ 1% et sont transmises à des parents de premier degré à un taux d'environ 10% (**Cem Ismail et al, 2010**).

Certaines études ont montré des changements dans l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ACE*) dans différentes régions du cerveau de patients atteints de schizophrénie, suggérant une implication éventuelle de l'*ACE* dans les troubles psychiatriques (**Arregui et al, 1979; Owen et al, 1980 ; Beckmann et al, 1984 ; Wahlbeck et al, 1993**).

ACE est l'enzyme clé du système rénine-angiotensine, qui existe également dans le système nerveux central, elle catalyse la formation d'une cascade du peptide de l'*ACE* qui est

biologiquement actif (**Mendelsohn et al, 1990 ; Wright et Harding, 1992**). Le gène de l'ACE est situé sur le chromosome 17q23. Un polymorphisme d'insertion/délétion (I/D) résultant de la présence ou de l'absence d'un fragment de 287 pb dans le 16ème intron du gène ACE est associé au niveau de l'ACE (**Rigat B et al, 1990**)

Par ailleurs, d'autres études ont montré que le génotype DD est associé à une double concentration plasmatique et tissulaire plus élevée de l'ACE que le II génotype. Ainsi, il semble possible que l'allèle D joue un rôle dans la pathogenèse de la schizophrénie et de la BD (**Hajar MAZAHERI et al 2015; Gwan Gyu et al, 2014**).

Le polymorphisme de l'ACE I/D a été étudié dans le contexte de la schizophrénie et le BD. Cependant, les associations génétiques du polymorphisme de l'ACE I/D avec la schizophrénie et la BD ne sont pas claires parce que des résultats contradictoires ont été rapportés par différentes études. Cela peut être en raison de petites tailles d'échantillon, faible puissance statistique, et/ou l'hétérogénéité clinique (**Hajar MAZAHERI et al 2015; Gwan Gyu et al, 2014**).

Mostafa SAADAT, 2014 a montré que l'activité d'ACE change dans différentes régions cérébrales de patients atteints de schizophrénie, suggérant une implication éventuelle d'ACE dans les troubles psychiatriques. Plusieurs études portant sur l'association entre le polymorphisme génétique de l'ACE I/D et le risque de schizophrénie ont donné des résultats incohérents. Par conséquent, l'association entre ce polymorphisme et la susceptibilité à la schizophrénie reste une question ouverte.

Afin de clarifier l'effet du génotype d'ACE I/D sur le risque de développer la schizophrénie, l'étude de cas-témoins a été réalisée (**Hajar MAZAHERI et al , 2015**).

Les résultats obtenus par **Cem Ismail et al, 2010** ont décelé que la variation des génotypes du polymorphisme de l'ACE I/D a été positivement corrélée à la fois Schizophrénie et BD. Dans la littérature, une seule étude a été conduite à la fois sur la Schizophrénie et BD, suggérant qu'il n'y avait pas d'association entre ACE l'insertion/délétion et les troubles psychiatriques. Les fréquences des distributions de génotypes II chez les schizophrènes et les patients bipolaires et leurs parents de premier degré sont inférieures par rapport aux témoins. Le génotype II semble être protecteur contre la schizophrénie ou BD (**Cem Ismail et al, 2010; Gwan Gyu et al, 2014**).

Il a été démontré que les individus avec le génotype DD ont une activité ACE plus élevée que les sujets porteurs du génotype ID ou II (Kara I, 2007; Rigat B *et al* , 1990).

Table 2 Distributions of genotype and allele of ACE in study groups

Genotypes	SZ, n (%)	Relatives of SZ, n (%)	BD, n (%)	Relatives of BD, n (%)	Controls, n (%)
ACE I/D					
II	18 (8.7)**	29 (11.7)*	11 (6.4)***	14 (5.1)*** [†]	39 (18.6)
ID	111 (53.9)*	120 (48.4)	78 (45.3)	130 (47.1)	90 (42.9)
DD	77 (37.4)	99 (39.9)	83 (48.3)* [†]	132 (47.8)* [†]	81 (38.6)
Alleles					
I	147 (0.35)	178 (0.36)	100 (0.29)** [†]	158 (0.28)** [†]	168 (0.40)
D	265 (0.65)	318 (0.64)	244 (0.71)** [†]	394 (0.72)** [†]	252 (0.60)

ACE, angiotensin-converting enzyme; BD, bipolar disorder; I/D, insertion/deletion; SZ, schizophrenia.

* $P < 0.05$, compared with controls.

** $P < 0.01$, compared with controls.

*** $P < 0.001$, compared with controls.

[†] $P < 0.05$, compared with schizophrenic patients and their relatives.

[‡] $P < 0.01$, compared with relatives of schizophrenic patients.

Tableau2 : Distribution génotypique et allélique de l'ACE dans les groupes d'études

En conclusion, dans cette étude, l'allèle D pourrait être responsable du regroupement des symptômes psychotiques et résulte dans les manifestations psychotiques des BDs en modulant la dopamine ou tout autre facteur comme la croissance des neurones et la différenciation. Cependant, l'allèle I semble être protecteur contre la Schizophrénie ou BDs.

Les résultats obtenus par Mostafa SAADAT, 2014 ont affirmé que, bien qu'il n'y ait pas d'association significative entre les génotypes du polymorphisme de l'ACE I/D et la susceptibilité à la schizophrénie chez les sujets masculins, le génotype II a diminué significativement le risque de schizophrénie par rapport au génotype DD (tableau 2). Par conséquent, le génotype II du polymorphisme de l'i/D de l'ACE a un effet protecteur pour la schizophrénie.

L'allèle I est associé à un niveau inférieur de l'activité de l'ACE et il a une expression plus faible de l'ARNm de l'ACE. D'autre part, il a été rapporté que dans les régions cérébrales des patients schizophrènes, l'activité de l'ACE a été modifiée.

Les chercheurs ont montré que le génotype II augmentait le risque de schizophrénie par rapport au génotype DD (ou alternativement le génotype II diminuait). Ils ont constaté qu'il existait une association significative entre les génotypes de l'ACE et le risque de schizophrénie chez les sujets féminins (tableau 2). Cette constatation est conforme aux études précédentes.

Table 1: Genotypic frequency of I/D *ACE* in schizophrenia patients and controls

Polymorphism/Gender	Controls	Cases	OR	95% CI	P-Value
Males					
DD	105	100	1.0	-	-
ID	133	141	1.11	0.77-1.59	0.562
II	30	27	0.94	0.52-1.70	0.850
Females					
DD	30	40	1.0	-	-
ID	53	52	0.73	0.40-1.35	0.323
II	12	3	0.18	0.04-0.72	0.015
Total					
DD	135	140	1.0	-	-
ID	186	193	1.0	0.73-1.36	0.997
II	42	30	0.68	0.40-1.16	0.689

Tableau 3 : montre la prévalence des génotypes du polymorphisme de l'ACE I/D dans les cas et les témoins.

Enfin, l'étude cas-témoins indique que le génotype II du polymorphisme de l'I/D de l'ACE a un effet protecteur pour la schizophrénie chez les femmes.

V. Association du polymorphisme génétique du système ABO

Le système ABO est le premier système découvert par Landsteiner en 1901. C'est une enzyme à activité glycosyltransférase, codée par le gène *ABO*.

Il est omniprésent dans de nombreux tissus, il détermine le groupe sanguin ABO d'un individu en modifiant les oligosaccharides présents dans les glycoprotéines situées à la surface des cellules (SALMON C., 1991).

IV.1 Structure :

Le gène *ABO* se situe sur le chromosome 9 dans la bande 9q34.2 et contient 7 exons. Chaque locus du chromosome 9 est occupé par un gène A, B ou O (considéré comme un gène amorphe car il ne conduit à aucun antigène détectable sur les globules rouges) (Yamamoto F, 1990).

L'allèle A produit l' α -1,3-N-acétylgalactosamine transférase (A-transférase), qui catalyse le transfert des résidus GalNAc du nucléotide donneur UDP-GalNAc aux résidus Gal de l'antigène H accepteur, en convertissant l'antigène H en antigène A chez les individus A et AB.

L'allèle B code pour l' α -1,3-galactosyl transférase (B-transférase), qui catalyse le transfert des résidus de gal du nucléotide donneur UDP-Gal aux résidus GAL de l'antigène H de l'accepteur, convertissant l'antigène H en antigène B chez les individus B et AB (la différence entre les enzymes de la glycosyltransférase A et B n'est que de quatre acides aminés) (Yamamoto F, 1990).

L'allèle O est dépourvu des deux activités enzymatiques en raison du décalage du cadre causé par une délétion de la guanine-258 dans le gène qui correspond à une région proche de l'extrémité N-terminale de la protéine ce qui entraîne le décalage et la traduction d'une protéine presque entièrement différente. Cette mutation résulte en une protéine incapable de modifier les oligosaccharides qui se terminent par du fucose lié au galactose. Ainsi, aucun antigène A ou B n'est trouvé chez les individus O. Cette combinaison de sucre est appelée antigène H qui jouent un rôle important dans l'adéquation entre la transfusion sanguine et la transplantation d'organes (Iwamoto S, 2002).

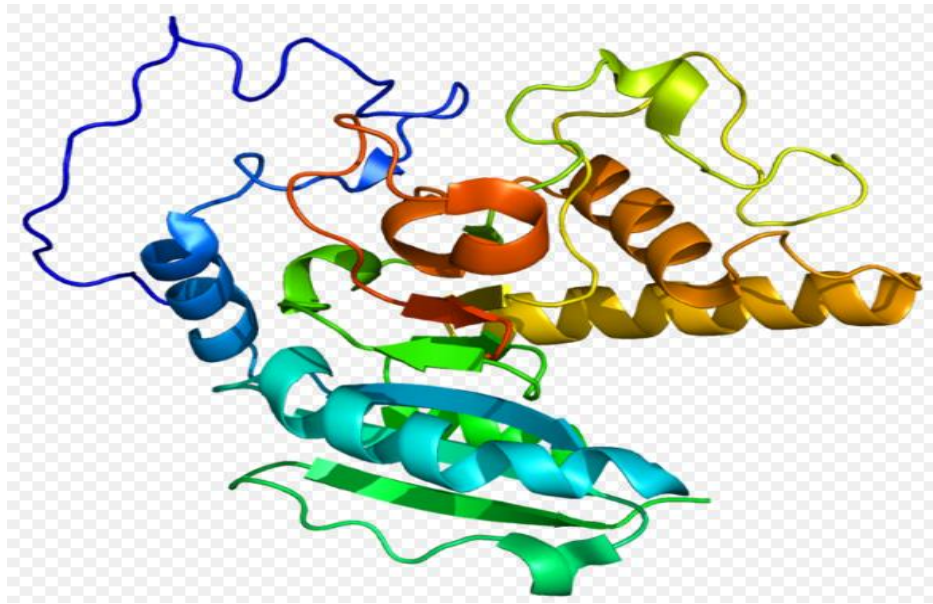


Figure8: Structure of the ABO protein. Based on PyMOL rendering of PDB 1lz0.

IV.2 Polymorphisme génétique :

IV.2.1 Les allèles A :

ABO*A101 est utilisé comme une séquence consensus et à laquelle sont comparés les autres allèles du système ABO. Cet allèle comprend 1954 bp du codon d'initiation au codon stop et 1065bp d'exons (exon 6 et 7 ont une longueur de 135 et 688bp) (**Hult, 20013**).

L'ABO*A 102 est un variant de l'allèle A 101 qui présente une mutation non synonyme C464T (Pro156Leu) lorsqu'il est comparé à ABO*A 101.

L'ABO*A 103 a une substitution synonyme par rapport à ABO*A 104 et ABO*A 101 dans la position nucléotidique 564 et diffèrent par une seule substitution dans la position G297A.

ABO*A201 a été mis en évidence par Yamamoto, il est responsable du phénotype A2, il diffère de l'ABO*A101 par une mutation non synonyme C467T (L156P) et une délétion d'une cytosine (C1061) (**K Ogasawara, 1996**).

IV.2.2 Les allèles B :

Malgré la présence de nombreux variants alléliques il existe un seul phénotype B de haute fréquence. Yamamoto et al ont décrit l'ABO*B101 et ont montré 7 substitutions nucléotidiques simples en position 297, 526, 657, 703, 796, 803 et 930 tout au long de l'exon 6 et 7.

Les variants B102 et B103 sont différents de l'allèle B101 sur la position A930G et T657C (**Kenichi Ogasawara et al, 1996**).

IV.2.3 Les allèles O :

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

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

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

IV.3 LA RELATION ENTRE LE SYSTEME ABO ET LA SCHIZOPHRÉNIE :

Dans la schizophrénie la question de l'association avec un groupe sanguin particulier reste encore non résolue. Dans une étude expérimentale, Andersen et Ekstrom ont conclu qu'il n'y avait pas de différence de distribution pour les divers groupes sanguins entre les schizophrènes et la population normale (**GEORGE PETERFY et al, 1976**).

Cependant, d'autres chercheurs ont constaté qu'il y avait une sous-représentation du groupe sanguin 0 et une surreprésentation du groupe sanguin A chez les schizophrènes.

Pour bien étudier la situation, les chercheurs ont défini rigoureusement la schizophrénie et ont sélectionné une population témoin plus homogène.

Les résultats obtenus ne montrent aucune corrélation entre le groupe sanguin et la schizophrénie (**GEORGE PETERFY et al, 1976**).

Ces résultats sont similaires aux résultats des études précédentes .

Elston et coll ont étudié 89 patients présentant différents types de psychoses, et en particulier la schizophrénie, avec le jumeau dizygotique (même sexe).

Malgré avoir minimisé l'effet de nombreuses autres variables (l'ethnicité.. etc) ; ils n'ont trouvé aucune association significative entre la schizophrénie et le groupe sanguin.

Par ailleurs, d'autres études suggèrent une corrélation entre le groupe sanguin et la schizophrénie, le groupe sanguin A (ou A1) a été retrouvé chez les schizophrènes avec une proportion plus élevée que chez la population témoin (**GEORGE PETERFY *et al*, 1976 ; R. C. Elston, 1972**).

***MATERIELS ET
METHODES***

I. Population étudiée

Ce travail s'articule autour d'une étude de type cas/témoins réalisée en partie dans le laboratoire de recherche N°30 CancerLab, au sein du département de Médecine, Faculté de Médecine, Université ABOU BAKR BELKAID, TLEMCEN, les patients ont été diagnostiqués et prélevés au service de psychiatrie du CHU de Tlemcen.

La population de l'étude est composée de 40 patients schizophrènes et 40 sujets sains, l'ensemble des sujets de l'étude résident dans la wilaya de Tlemcen.

I.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

La population témoin :

- Critères d'inclusion :
 - Sujets du sexe masculin et féminin, âgées entre 20 à 65 ans, résidants à Tlemcen.
 - Sujets sains, présumé en bonne santé.

- Critères d'exclusion :
 - refus de participation
 - sujets sous traitements.....

La population malade :

- Critères d'inclusion :
 - Patientes schizophrènes du sexe masculin et féminin, âgées entre 20 à 65 ans, résidant à Tlemcen.
- Critères d'exclusion :
 - Sujets refusant de faire le prélèvement.
 - Patients sans la présence des parents.

II. Méthodes de travail

II.1 Recueil des données

Un questionnaire est établi pour la population d'étude, comprenant toutes les données nécessaires (Annexe1). Après une consultation du dossier médical et

Un interrogatoire avec le malade, Les renseignements nécessaires sont enregistrés dans ce questionnaire. Le questionnaire couvre les antécédents familiaux et personnels, les données cliniques, habitudes toxiques et médicaments.

Les prélèvements sont étiquetés, portant le nom et prénom du sujet ainsi que la numérotation d'enregistrement.

II.2 Prélèvement sanguins

Les prélèvements sanguins ont été réalisés au niveau du service de psychiatrie au CHU de Tlemcen par des professionnels de la santé, le sang a été collecté dans des tubes EDTA (5ml).

Les tubes EDTA (anticoagulant et inhibiteur des nucléases, permettant ainsi à l'ADN de rester intact et de ne pas se dégrader) sont préservés pour l'extraction de l'ADN.

3.3 Extraction de l'ADN

Dans notre étude nous avons utilisé deux techniques d'extraction d'ADN :

II.3 Extraction d'ADN

II.3.1. Extraction de l'ADN par la technique NaCl (salting out)

La rapidité et l'absence du risque de toxicité induit par des produits dangereux tels que le phénol a augmenté le choix sur cette technique comporte les étapes suivantes :

II.3.1.1. Lyse des globules rouges

Le sang initialement décongelé puis mélangé à une solution hypotonique TE10/10(Tris/HCl10mM, EDTA 10mM ;pH=8.0). Les tubes sont mis dans la glace pendant 30 minutes (l'action conjuguée du Tris et du froid provoque un choc hypotonique qui éclatera la membrane des globules rouges ensuite centrifugés à 2500 tours/mn pendant 15 mn deux fois de suite. On élimine avec précaution le surnageant. On répète le lavage en centrifugeant à 3000 tours pendant 15mn jusqu'à l'obtention d'un culot blanchâtre correspondant aux globules blancs dépourvu de globules rouges.

II.3.1.2. Lyse des leucocytes

Au culot des globules blancs, on ajoute 5ml de solution de lyse de globules blancs (Tris/HCl 10mM, EDTA 0,1M et SDS 0,5% ;pH=8,0) et 125µl de protéinase K qui digère les protéines associées à l'ADN nucléaire. Après homogénéisation, les tubes sont mis dans un récipient contenant de l'eau pour être incubés dans l'étuve à 37°C pendant 24h.

Par l'action combinée de l'anticoagulant EDTA (inhibiteur de l'activité des nucléases) et celle de SDS qui est un puissant détergeant lysant les membranes cellulaires et dissociant ainsi les acides nucléiques.

II.3.1.3. Précipitations des protéines

Pour chaque tube, on additionne 2ml de NaCl 5M et on mélange vigoureusement. Après une centrifugation de 3500 tours pendant 10 minutes, on obtient un culot contenant les débris cellulaires, protéiques et le surnageant contenant l'ADN, ce dernier est récupéré dans les tubes à essais.

II.3.1.4. Précipitation de l'ADN

On ajoute pour chaque tube, deux volumes d'éthanol absolu froid. On laisse l'ADN se précipiter par agitation douce en retournant délicatement le tube jusqu'à ce que le filament d'ADN forme une méduse.

On procède à un lavage de la méduse d'ADN à l'éthanol absolu afin d'éliminer les traces de sels pour la sécher par la suite sous lumière U.V puis on récupère l'ADN dans un tube Eppendorf.

II.3.1.5. Dissolution de l'ADN

On a administré 200 à 500µl de TE10/1(Tris/HCl 10mM et EDTA 1mM ;pH=8,0) selon la taille de la méduse pour dissoudre cette dernière. Pendant 24h, les tubes seront conservés à une température ambiante, ensuite à 4 °C pour quelques jours; à -20°C pour plus de 10 ans.

II.3.2 Extraction par le kit Blood de WiraGen®

Description :

Le kit d'ADN génomique fournit un moyen simple et pratique pour isoler l'ADN génomique de haute qualité de 5-250 UL de sang frais ou congelé. Le sang entier est incubé avec le tampon

de lyse pour libérer l'ADN. L'ADN est lié à la colonne à base de scilice. L'ADN isolé est approprié pour faire une PCR, digestion par enzyme de restriction et southern blot.

- Simple et rapide, sans la nécessité du tampon de lyse des globules rouges.
- Elimination complète du contaminant et d'inhibiteur.
- Rendement de 40 ug d'ADN.
- Purification à base de colonne, pas d'extraction organique ni de précipitation à l'éthanol.
- Convient pour EDTA, citrate de sodium, heparine-anticoagulé frais ou congelé dans un volume de 5 à 250ul

Composants	Vol
Binding Buffer (BB5)	24 ml
Clean Buffer (CB5)	4.8 ml
Wash Buffer (WB5)	9.6 ml
Elution Buffer (EB)	20 ml
Proteinase K (20mg/ml)	850 ml
Genomic Spin Columns With Collection Tubes	40 each

- 1- Ajouter le volume approprié de sang, 20 U1 de la Protéinase K et 500U1 du BB5 dans un tube de microcentrifugation.

Vortexer pendant 15min puis l'incuber dans une chambre à température ambiante pendant 10 min

- 2- Centrifuger brièvement, ajouter tous le lysat à la colonne de spin. Centrifuger le tube à 12.000 xg pendant 1 min, puis éliminer le surnageant.
- 3- Ajouter 500U1 de CB5 (s'assurer que l'éthanol a été ajouté), centrifuger le tube à 12.000xg pendant 30 scd puis éliminer le surnageant.
- 4- Ajouter 500U1 de WB5 (s'assurer que l'éthanol a été ajouté), centrifuger le tube à 12.000xg pendant 30 scd puis éliminer le surnageant.
- 5- Répéter la 4ème étape encore une fois.

- 6- Mettez la colonne de spin dans un tube de recouvrement, centrifuger la colonne vide à 12.000xg pendant 2min pour enlever tout résidu WB5.
- 7- Sécher à l'air la colonne de spin dans un tube de microcentrifugation Steril 1,5 ml, ajouter 50-200U1 de Elution Buffer (pour un rendement plus élevé, Préchauffer le Buffer à 60°C) ou l'eau distillé (PH sup 7.0) au centre de la colonne.

Incuber dans une chambre à température ambiante pendant 1min. Centrifuger à 12.000xg pendant 1min pour éluer l'ADN génomique (pour récupérer plus d'ADN, ajouter l'EB ou de l'eau distillé).

Pour un stockage de longue durée, stocker l'ADN purifié à -20°C

II.4 Dosage de l'ADN

Le dosage de l'ADN est effectué par la mesure de la densité optique par spectrophotométrie d'un aliquote dilué au 1/100 (20µl d'ADN + 1980µl d'eau distillée stérile).

Une première lecture à une longueur d'onde de 260nm nous permet d'estimer la densité optique des acides nucléiques. Une seconde lecture est effectuée à une longueur d'onde de 280nm afin de déterminer une éventuelle contamination par les protéines. Pour avoir un critère de pureté indicatif, le rapport de DO_{260nm}/280nm est établi. Il doit être compris entre 1.5 et 2. Une valeur inférieure à 1.5 témoigne d'une contamination par les protéines, et une valeur supérieure à 2 d'une contamination par les sels. Une unité de DO à 260 nm correspond à une concentration d'ADN double brin à 50µg/ml d'ADN.

II.5 Amplification par polymérisation en chaîne (PCR)

II.5.1 Principe de la PCR :

La PCR mise au point par Karry Mullis en 1985 est une technique permettant la multiplication d'une courte séquence d'ADN (2 à 3 Kb maximum) appelée séquence cible, à partir d'une infime quantité d'ADN génomique. Le taux de multiplication (ou taux d'amplification) est tel que la réaction revient à rendre négligeable le reste du génome qui n'a pas été amplifié car le produit d'amplification contient presque exclusivement des millions d'exemplaires de la séquence cible. La séquence cible est multipliée par synthèses successives à l'aide d'amorces

oligonucléotidiques spécifiques des extrémités 3' des brins de la séquence d'ADN cible et d'une enzyme thermorésistante, la Taq polymérase.

Cette enzyme est extraite d'une bactérie thermophile *Thermus aquaticus*. La réaction d'amplification (PCR) est réalisée automatiquement par un appareil « thermocycleur ». Chaque synthèse ou cycle de PCR est constituée de 3 étapes de trois plateaux de températures différentes (**Figure9**):

- **Dénaturation (~ 94°C)** : L'ADN double brin servant de matrice est dénaturé à la chaleur à 94°C. Lors du premier cycle, cette étape dure généralement de 5 à 10 minutes pour une parfaite dissociation des deux brins d'ADN.

- **Hybridation des amorces** : Les amorces sont définies comme étant une paire d'oligonucléotides de synthèse qui s'apparient aux sites encadrant la région cible en 3' à chacun des deux brins de l'ADN. La séquence des amorces est une séquence spécifique et unique des extrémités de la région de l'ADN à amplifier. La température d'hybridation est déterminée expérimentalement pour chaque couple. Généralement, cette température est proche du T_m (température melting): $T_m \sim 2(A+T) + 4(G+C)$

- **Elongation des amorces**: Cette phase est une extension d'amorces dans le sens 3'=>5' par l'action de l'enzyme Taq polymérase à 72°C, en incorporant les déoxyribonucléotides triphosphates complémentaires (dGTP, dCTP, dTTP, dATP) mis en excès dans le milieu réactionnel.

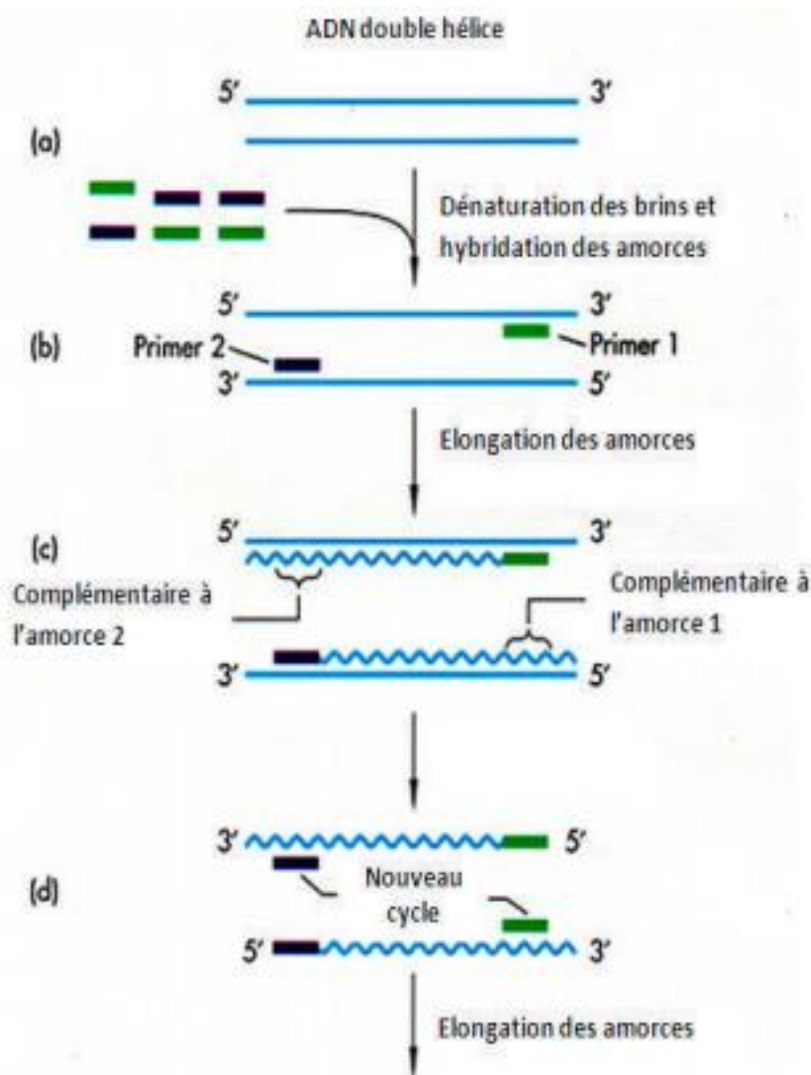


Figure9 : Principe de la PCR

II.5.2 Condition d'amplification ACE :

II.5.2.1 Le Mix :

L'amplification du gène de l'ACE est effectuée dans un mélange réactionnel de 25 μ l contenant 120 ng d'ADN, 1U de Taq polymérase (Invitrogén) dans 5 μ l de son tampon de réaction 1 X additionné de 1.5mM de MgCl₂, de 7.8pM du mélange des dNTP (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 0.75pM de chacune des deux amorces : EC3 et EC5. Le mélange réactionnel est ajusté avec l'H₂O (qsp 50 μ l).

II.5.2.2 Les amorces :

L'amplification a été réalisée par un couple d'amorce qui encadre la région contenant le polymorphisme I/D de l'ACE, les amorces utilisées ont été fournies par la firme clinisciences, et dont les séquences sont les suivantes :

- 5'- AGC AGG TCT GTT CCA AGG
- 5'- CTT GGG TGT GTA GAA GAA GC

II.5.2.3 Les cycles d'amplification :

- 1^{ère} phase (se réalise en un seul cycle) :
 - Une étape de dénaturation à 95°C pendant 5 minutes ;
 - Une étape d'hybridation à 58°C pendant 1 minute ;
 - Une étape d'élongation à 72°C pendant 2 minutes et 30 secondes.

- 2^{ème} phase : répété en 34 cycles, chaque cycle contient les étapes suivantes :
 - Une étape de dénaturation à 92°C pendant 1 minute ;
 - Une étape d'hybridation à 58°C pendant 1 minute ;
 - Une étape d'élongation à 72°C pendant 2 minutes et 30 secondes.

- 3^{ème} phase : extension d'amorces à 72°C pendant 10 minutes

II.5.2.4 Test d'amplification :

Les amplimères du gène de l'ACE sont testés par une électrophorèse sur gel d'agarose à 3%.

La migration est réalisée à 90 Volts pendant 20 minutes, et la visualisation des bandes de migration se fait sous lampe UV par fluorescence au BET. La taille des bandes attendues est de 490 pb dans le cas de l'insertion et 190 pb dans le cas d'une délétion, ce qui nous permet d'identifier les trois génotypes : II, ID et DD.

***RESULTATS ET
DISCUSSION***

I. Description de la population :

Variables descriptives		Cas	Témoins	P-value
Age		40,38 ± 12,25	37,90 ± 11,50	0.325
Sexe	Homme	(35) 87.5%	85%	0.750
	Femme	(5) 12,5%	15%	
Vivre seul	Oui	(2) 5%		
	Non	(38) 95%		
Travaille	Oui	(4) 10%		
	Non	(36) 90%		
Service militaire	Oui	(18) 45%		
	Non	(22) 55%		
A.familliaux	Oui	(24) 60%		
	Non	(16) 40%		
A.personnels	Oui	(8) 20%		
	Non	(32) 80%		
Habitudes toxiques	Tabac	(24) 60%		
	Tabac chiqué	(4) 10%		
	Cannabis	(6) 15%		
	Alcool	(8) 20%		
	Benzodiazépines	(1) 2.5%		
	Solvants volatiles	(1) 2.5%		
	Drogues dure	(3) 7.5%		
	Polytoxicomanie	(1) 2.5%		
	Aucun	(13) 32.5%		
Mode de début	Aigu	(14) 35%		
	Progressif	(23) 57.5%		
	Indéterminé	(3) 7.5%		
Nombre d'hospitalisation	Aucune	(10)25%		
	Entre 1 et 3	(24) 60%		
	Plus de 3	(6) 15%		
	Aucune	(25) 62.5%		

Nombre De rechute	Entre 1 et 3	(7) 17.5%		
	Plus de 3	(1) 2.5%		
	Indéterminé	(7) 17.5%		
Sous type de schizophrénie	Paranoïde	(29) 72.5%		
	Désorganisé	(9) 22.5%		
	Catatonique	0%		
	Indifférencié	(2) 5%		
	Résiduel	0%		
Tentative de suicide	Oui	(9) 22.5%		
	Non	(31) 77.5%		

Tableau 4 : Les variables propres à la description de la population (Cas).

Notre étude nous a permis de collecter 80 questionnaires, 40 questionnaires de sujets schizophrènes et 40 de sujets témoins.

II. Les variables propres à la description de l'échantillon

Les principales caractéristiques des populations étudiées, obtenu après analyses des questionnaires sont résumés dans le tableau 4.

II.1 Zones d'étude

Les témoins et les cas sont répartis au hasard dans la région de Tlemcen.

II.2 Age et sexe

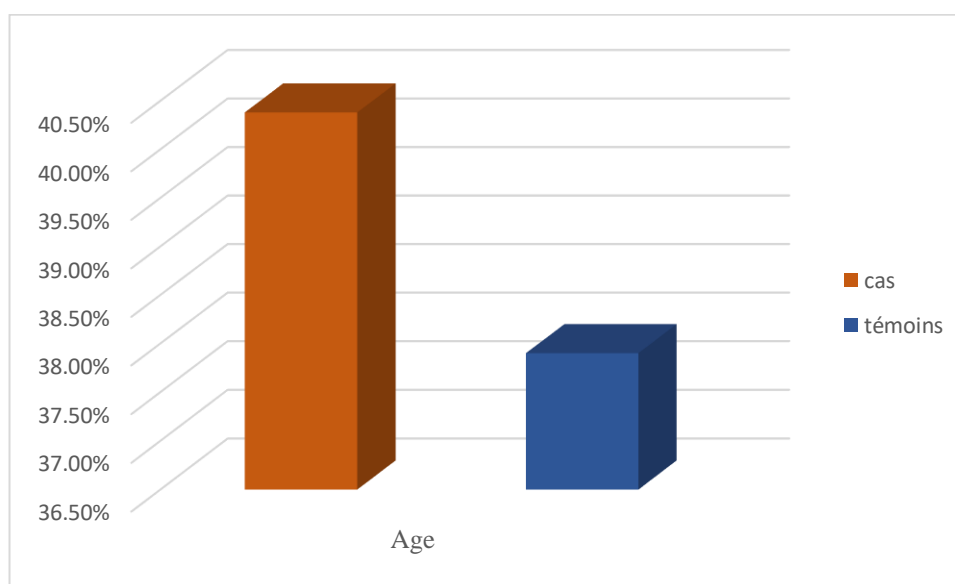


Figure 10 : Répartition des cas et témoins selon l'Age.

Dans notre enquête, l'âge moyen des schizophrènes est de 40 ans avec des extrêmes allant de 28 ans à 52 ans et celui des témoins est de 38 ans avec des extrêmes allant de 27 ans à 49 ans. La différence entre les cas et témoins a été testée le *P*-value est de l'ordre de 0,325.

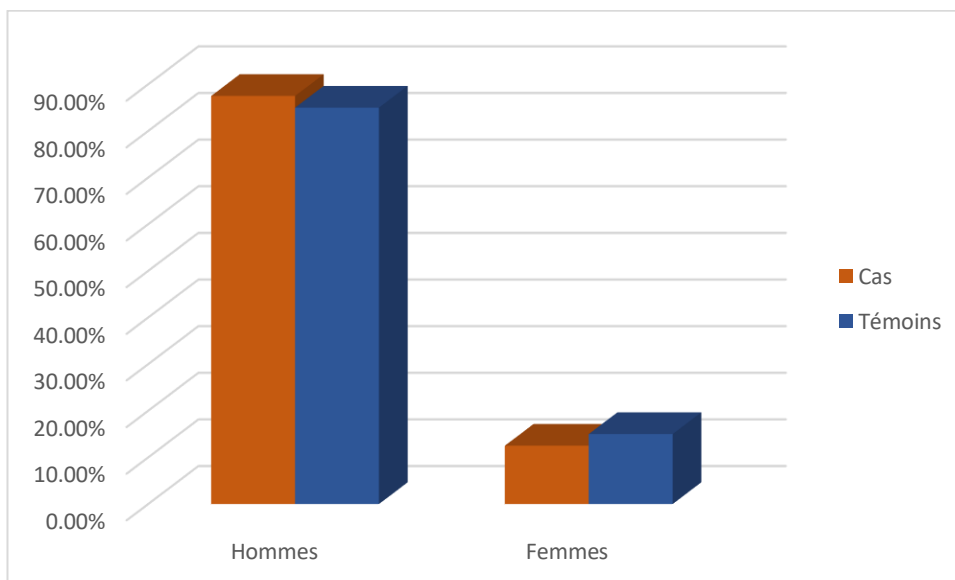


Figure 11 : Répartition des cas et témoins selon le sexe.

Dans la population générale, 86.25% des sujets sont de sexe masculin et 13.75 % de sexe féminin. Chez les témoins, 34 des sujets (soit 85%) sont des hommes et 6 (soit 15%) sont des femmes

Le nombre de sujets schizophrènes de sexe masculin s'élève à 35 soit 87.5% contre 5 sujets de sexe féminin soit 12.5%.

La différence de sexe entre les cas et les témoins n'est pas significative statistiquement puisque le *P*-value est de l'ordre de 0.750.

II.3 Sous type de schizophrénie :

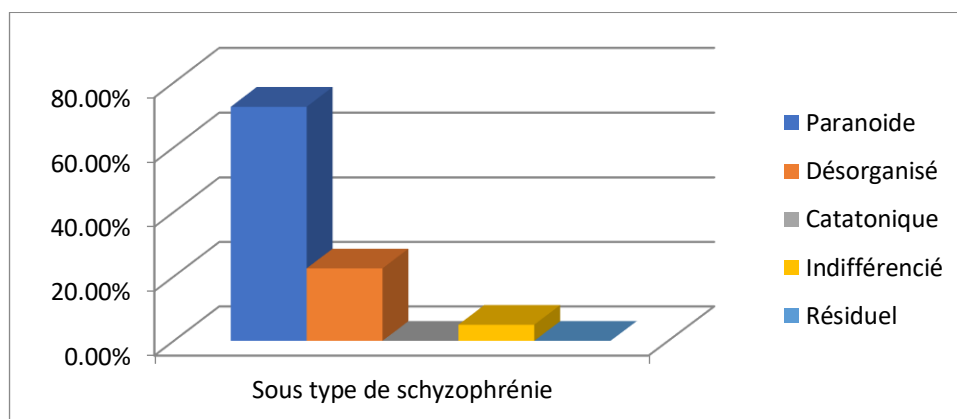


Figure 12 : Répartition des cas selon les sous types de schizophrénie.

Dans notre population d'étude, on constate que la majorité des schizophrènes ont une prédominance de l'activité délirante paranoïde (72.5%) avec une minorité qui présente une prédominance du syndrome dissociatif (Désorganisé) (22.5%).

La prévalence des autres sous types varie entre 0% et 5%.

II.4 Mode de début :

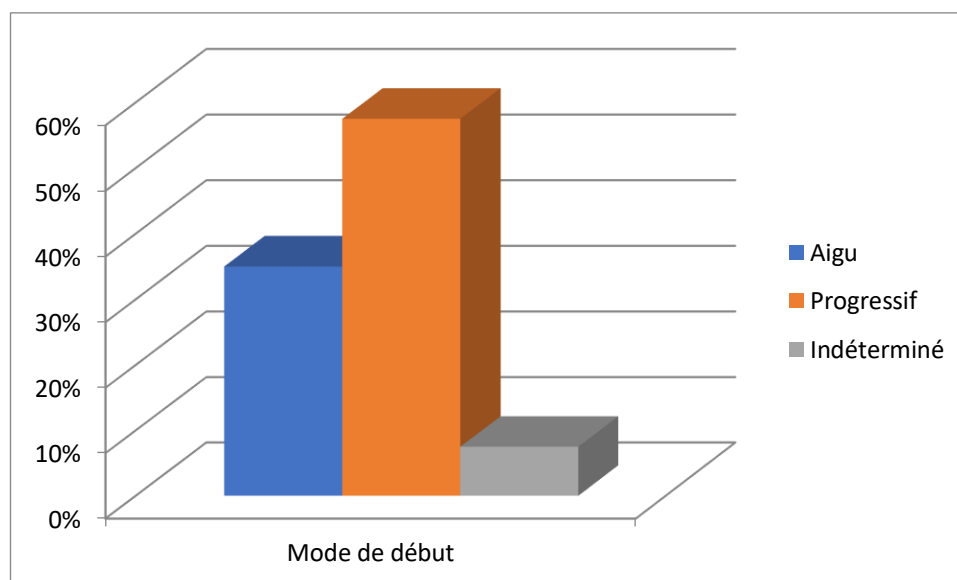


Figure 13 : Répartition des cas selon les modes de début.

Le mode de début progressif a été enregistré chez 57.5% des sujets schizophrènes, 35% qui ont un mode de début aigu, 7.5% qui ont un mode indéterminé et 10% qui ne présentent aucun mode.

II.5 Habitudes toxiques :

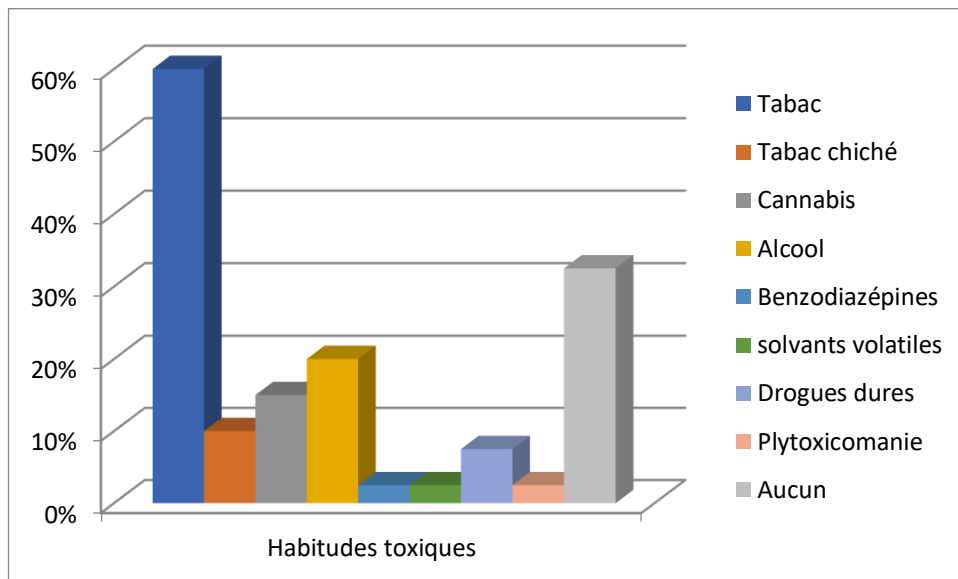


Figure 14 : Répartition des cas selon les habitudes toxiques.

Dans la présente étude, nous remarquons que les patients atteints de schizophrénie ont une sensibilité accrue pour les addictions, non seulement pour la nicotine 60%, mais également pour l'alcool 20% ou les drogues telles que le cannabis 15%.

II.6 Antécédents familiaux :

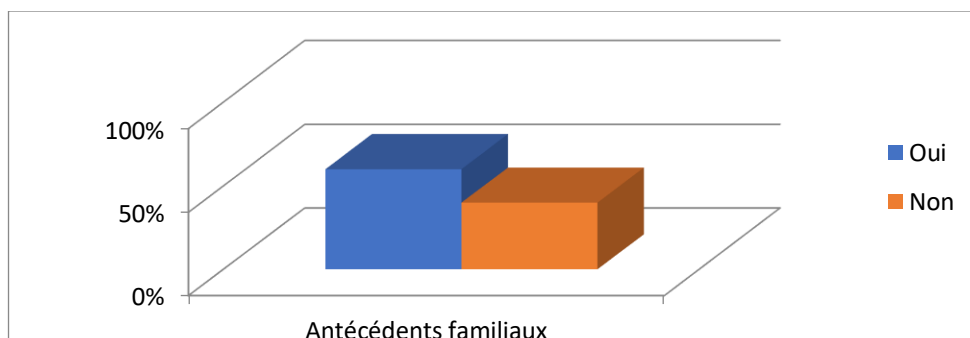


Figure 15 : Répartition des cas selon les antécédents familiaux.

Dans cette population, on s'aperçoit que 60% des patients ont au moins un apparenté au premier degré qui est atteint de schizophrénie des antécédents familiaux.

II.7 Tentative de suicide :

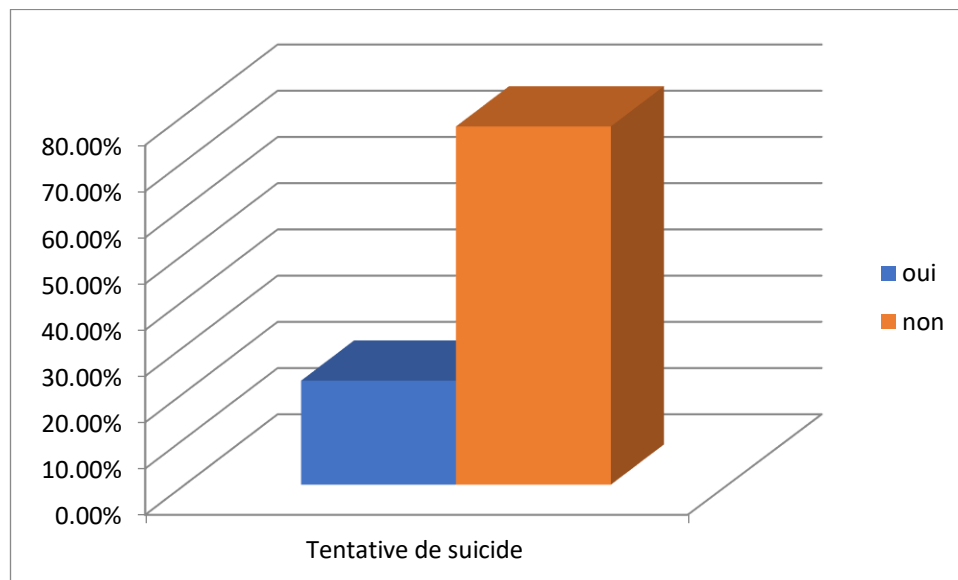


Figure 16 : Répartition des cas selon les tentatives de suicide.

Dans notre population, on observe que 22.5 des patients schizophrènes ont fait au moins une tentative de suicide au cours de leur vie.

III. Analyse multi variée :

III.1. Analyse des composantes principales (ACP) :

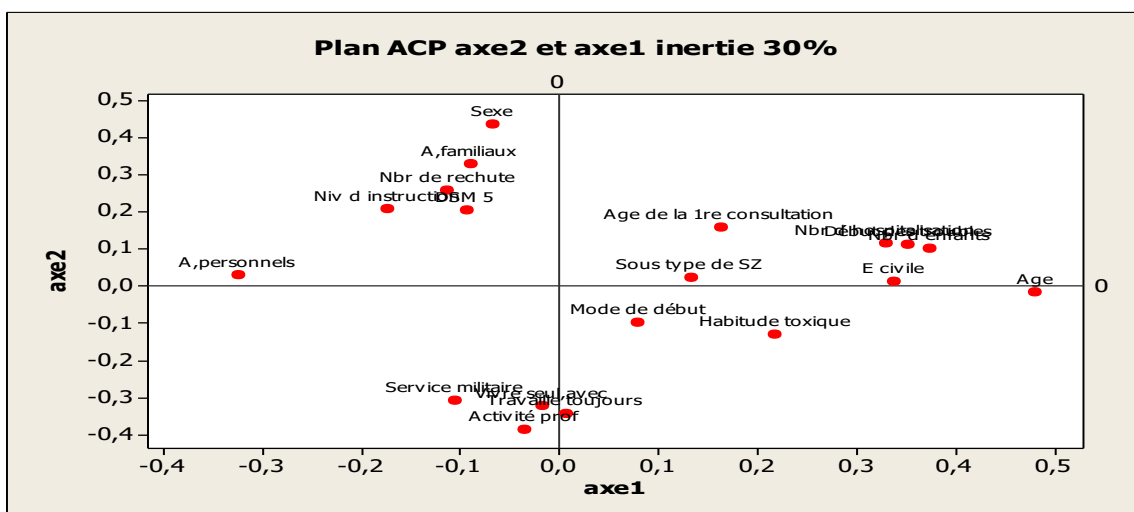


Figure17 : Plan ACP axe2 et axe1 inertie 30%.

Selon le plan ACP axe2 et axe1 inertie de 30%, on remarque une liaison entre le début des troubles, nombre d’hospitalisation et tentative de suicide, ainsi le sous type de SZ et l’âge de la première consultation, ce groupe s’oppose fortement avec le service militaire, activité professionnelle.

Le plan ACP axe2 et axe1 inertie de 30% ne montre aucune liaison avec le mode de début et habitude toxique, ainsi s’oppose avec le sexe, A.familiaux, nombre de rechute, niveau d’instruction et A.personnels.

IV. Dosage et détermination de la concentration de l’ADN

Les rapports des DO260/280 varient entre 1,42 et 2,75 témoignant d’une contamination par les protéines. Quant aux concentrations, elles varient entre 100 et 510 ng/μl.

La concentration relativement faible est sûrement due au faible volume de l’échantillon sanguin à partir duquel nous avons réalisé cette extraction d’ADN.

V. Résultats de la régression logistique

Prédicteurs	Z	Odds Ratio	Seuil de signification (P-value)	
O vs (A, B, AB)	-0.41	0.29; IC [0.29-2.26]	0.68	
AB vs (A, B, O)	0.15	0.18; IC [0.18 -7.43]	0.88	
A vs (B, AB, O)	-0.88	0.23; IC [0.23-1.76]	0.38	
B vs (A, AB, O)	0.69	0.33; IC [0.33-9.77]	0.49	
4 groupes / A	O	0.69	0.48; IC [0.48-4.55]	0.49
	B	0.88	0.37; IC [0.37-13.22]	0.38
	AB	0.39	0.21 ; IC [0.21-10.46]	0.69
4 groupes / O	A	-0.69	0.22 ; IC [0.22-2.07]	0.49
	B	0.44	0.25 ; IC [0.25-8.98]	0.66
	AB	-0.00	0.14 ; IC [0.14-7.10]	1.000

Tableau5. Résultats de l'étude du modèle de régression logistique.

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

O vs (A ,B,AB): les porteurs de deux copies de l'allèle O versus le reste de la population, afin de mettre en évidence l'éventuel effet de la présence de l'allèle O en deux copies les résultats de la régression ont donné un odds ratio d'une valeur de 0.29 avec une *P* value de 0.68 ;

AB vs (A,B,O): les porteurs du génotype AB versus le reste de la population, le fait de procéder à cette analyse avait un double but, d'abord dans un premier temps de mettre en évidence un éventuel effet du génotype AB sur la survenue de la schizophrénie d'une part, puis dans un deuxième explorer l'effet de l'absence de l'allèle O ; les résultats de la régression logistique ont donné une valeur de l'odds ratio de 0.18 avec un *p* value de 0.88 ;

A vs (B,AB,O) : les porteurs de l'allèle A (une et deux copies à a fois) versus le reste de la population d'étude, nous avons voulu analyser l'effet de l'allèle A en procédant de cette manière, l'OR obtenu était de 0.23 et la valeur de *p* value était de 0.38 ;

B vs (A ,AB,O) : les porteurs de l'allèle B versus les porteurs des autres génotypes, cela nous a permis de tester un éventuel effet de l'allèle B sur a survenue de la schizophrénie les résultats obtenus étaient les suivant (OR= 0.33, *P*= 0.49)

VI. résultat du test khie deux :

VI.1 Tabac et sous type de schizophrénie :

Tabac Sous type de SZ	Oui	Non	P Value
1	6	11	0.39
2	1	5	
3	1	1	

Tableau6 : La relation entre Tabac et Sous type de schizophrénie.

L'analyse de liaison entre la prise de tabac et les sous types de schizophrénie a été réalisée en utilisant le test khi deux, les résultats obtenus après analyse ont donné une valeur de *P* value égale à 0,39.

VI.2 Tabac et nombre de suicide :

Tabac Nbr de suicide	Oui	Non	P Value
0	13	7	0.99
1	2	1	
4	2	1	

Tableau7 : La relation entre Tabac et Nombre de suicide.

L'analyse de liaison en la prise de tabac et le nombre de suicide a été testée en utilisant le test khi deux, les résultats obtenus après analyse ont donné une valeur de *P* value égale à 0.99

VI.3 Antécédents familiaux et sous type de schizophrénie :

A. Familiaux Sous type de SZ	Oui	Non	P Value
1	15	15	0.37
2	7	2	
3	2	1	

Tableau8 : La relation entre Antécédents familiaux et Nombre de suicide.

L'analyse de liaison entre les antécédents familiaux et les sous types de schizophrénie a été réalisée en utilisant le test khi deux, les résultats obtenus après analyse ont donné une valeur de *P* value égale à 0.37

VI.4 Sous type de schizophrénie et tentative de suicide :

Tentatives de suicide Sous type de SZ	oui	Non	P Value
1	7	22	0.009
2	7	2	
3	2	1	

Tableau9 : La relation entre Tentative de suicide et Sous type de schizophrénie.

L'analyse de liaison entre les tentatives de suicide et les sous types de schizophrénie a été réalisée en utilisant le test khi deux, les résultats obtenus après analyse ont donné une valeur de *P* value égale à 0.009

DISCUSSION

Les patients schizophrènes forment une population majoritairement tabagique et plus dépendante que la moyenne de la population générale (**Figure14**).

La nicotine est le produit psycho-actif responsable du phénomène de dépendance tabagique, dans la participation des co-addictions (alcool et cannabis, voire café), dans l'interaction avec les psychotropes, dans un éventuel état anxio-dépressif associé et dans l'acuité des symptômes cliniques (**Tahri, 2010**).

L'analyse descriptive de notre population montre une prévalence du tabagisme de 60% chez les sujets schizophrènes, ceci est en accord avec des résultats rapportés dans d'autres populations ; En effet, des études réalisées en France, sur des patients souffrant de troubles psychiatriques, hospitalisés ou non, démontrent que 66 % des schizophrènes sont fumeurs. (**Arwidson P, 2004**). D'autres études de prévalence en Espagne, au Canada et en Écosse ont trouvé des résultats qui varient entre 50 et 90 % (**Evins AE, 2005**).

L'analyse de liaison entre le tabagisme et le sous type de schizophrénie montre une p value de 0.39), suggérant une absence de liaison entre ces deux paramètres (**Tableau6**).

D'après Dalack, les patients schizophrènes présentent certains facteurs de risque prédisposant au tabagisme (le jeune âge, le début précoce de la maladie, un nombre élevé d'hospitalisations, des doses élevées de neuroleptiques (correspondant à des formes cliniques sévères)) (**Dalack GW, 1999**).

Par ailleurs, dans notre population le rapport particulier entre le type d'addiction et psychose impose de ne pas se limiter à la seule dépendance au tabac mais ils sont également dépendants à l'alcool 20% ou à des drogues illicites telles que le cannabis 15%. Ces addictions sont en outre associées à des situations de rupture et d'isolement, qui augmentent à leur tour le risque suicidaire.

Le suicide est la première cause de mortalité chez les patients souffrant de schizophrénie. En particulier 10 à 13 % des patients se suicident et environ 20 à 40 % font des tentatives de suicide (**N.BesnierabG et al., 2009**).

Dans notre population on remarqué qu'il y'a 22.5% des sujets schizophrènes qui ont fait au moins une fois une tentative de suicide avec un p value égale à 0.009, cette valeur de p value est significative, suggérant l'existence d'une association entre le suicide et la pathologie

étudiée, ces derniers sont similaires aux résultats précédemment rapportés (**Tableau 7**) (**G. Gavaudan, 2006**).

Des chercheurs ont affirmé que les personnes avec des antécédents familiaux de schizophrénie ont de grands risques de développer une schizophrénie à leur tour. Non seulement, ces personnes risquent d'avoir la maladie, mais elles peuvent aussi subir d'autres troubles psychiatriques. Cela est de plus en plus risqué pour une personne qui a un parent de premier degré schizophrène. Outre les troubles de pensée et d'émotions, troubles de mémoire et des troubles de consommation alimentaire peuvent accompagner la schizophrénie (**Tableau 8**).

On a constaté que 60% de nos sujets schizophrènes avaient des antécédents familiaux ($p = 0.37$), cette valeur reste non significative, suggérant l'absence de liaison entre la schizophrénie et le fait d'avoir des antécédents familiaux pour la pathologie (**C. Demily, 2008**).

Les résultats de la régression logistique ne montrent aucune corrélation entre les allèles du groupe sanguin et la schizophrénie ; De plus, Il est démontré dans cette étude qu'il y'a une sur-représentation du groupe sanguin A et une sous-représentation du groupe sanguin 0 chez les schizophrènes les valeurs des p values obtenues varient entre 0.38 et 0.88 et les odds ratio varient entre -0.18 et 0.48, ces résultats sont similaires aux résultats d'études antérieures (**Tableau 5**) . (**GEORGE PETERFY, 1976**) (**R. C. Elston, 1972**)

La détermination des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme 16 insertion/ délétion de l'ACE n'a malheureusement pas pu se faire malgré la réalisation de deux PCR avec deux protocoles différents dont on n'a pas obtenu de résultats. La mise au point des paramètres de la PCR ont dû être interrompu, compte tenu de la limite dans le temps réservé à la réalisation de la partie pratique, deux essais de PCR ont pu être réalisés en tout, suivis de leurs électrophorèses sur gel d'agarose, qui n'ont révélé aucune bande d'amplification. Ces contretemps nous ont malheureusement empêchés de réaliser la partie de l'étude qui s'intéresse à l'étude d'association entre la schizophrénie et le polymorphisme I/D du gène de l'ACE et du système ABO.

Dans la littérature, il a été démontré que le génotype D/D était associé à un risque accru de survenue de la schizophrénie (**Hajar MAZAHARI, Mar 2015**).

De plus, les individus avec le génotype DD semblent avoir une activité ACE plus élevée que les sujets porteurs du génotype ID ou II (**Kara I, 2007; Rigat B et al , 1990**).

Le génotype II diminue significativement le risque de schizophrénie par rapport au génotype DD. Par conséquent, le génotype II du polymorphisme de l'I/D de l'ACE a un effet protecteur pour la schizophrénie (**Hajar MAZAHERI, Mar 2015**).

CONCLUSION

La présente étude est à notre connaissance, la première étude en Algérie qui s'intéresse à étudier la schizophrénie à la fois sur le plan épidémiologique et génétique, et qui de par les résultats obtenus, vient apporter une précieuse contribution à la littérature couvrant cette pathologie.

Dans notre travail nous avons réalisé un échantillonnage qui a servi à monter une étude de type cas témoin qui concerne 80 individus répartis en deux groupes, un échantillon de 40 témoins et un échantillon de 40 sujets schizophrènes diagnostiqués et recrutés au sein du service de psychiatrie au niveau du Centre Hospitalier Universitaire de Tlemcen (CHU) L'étude des différents facteurs de risque et les variants génétiques rapportent des résultats en concordance avec la bibliographie. On observe une augmentation de l'incidence de la maladie chez les hommes autant que chez les femmes.

Dans notre population 60% de nos patientes sont dépendants au tabac, 20% à l'alcool et 15% au cannabis. Ces derniers peuvent être considérés comme des équivalents suicidaires.

On peut également assister à d'authentiques passages à l'acte suicidaire au décours d'une prise aiguë de toxique, lors d'un sevrage ou lors d'un épisode dépressif compliquant les consommations de toxiques. Ces addictions sont en outre associées à des situations de rupture et d'isolement, qui augmentent à leur tour le risque suicidaire, ce qui pourrait expliquer le taux de suicide rapporté dans notre étude.

Les résultats de la régression logistique ont permis ensuite de confirmer que les variants génétique du système ABO ne sont pas responsables de la survenue de la schizophrénie. Mais que les distributions alléliques sont en accord avec la littérature, où les sous-groupes alléliques A et O restent surreprésentés chez les cas.

Dans notre étude nous n'avons malheureusement pas pu réaliser l'étude d'association entre polymorphisme de l'ACE et la schizophrénie, car nous avons été contraint d'arrêter la mise au point des paramètres de la PCR, après seulement deux essais, et ce compte tenu de la contrainte dans le temps, due aux délais de soutenance des mémoires de master. Néanmoins la poursuite de l'étude des marqueurs génétiques, tel que le polymorphisme de délétion/insertion du gène de l'ACE, s'avère plus que nécessaire et ouvre des perspectives en matière de détection, de prévention contre la schizophrénie.

Le fait que les p values ne montrent pas des valeurs significatives, peut-être dû au faible échantillon sur lequel nous avons travaillé ; En effet, en calculant l'échantillon minimal pour

avoir une puissance statistique de 80%, il nous faudrait 180 cas et l'équivalent de témoins. De par ce fait, l'absence de valeurs significatives, ne veut pas dire forcément l'absence d'associations, il se pourrait que les associations enregistrées soient assez faible pour être mises en évidence sur un échantillon de 40 cas. Ce qui suggère comme perspectives pour notre travail, de poursuivre la recherche en augmentant la population d'étude et de poursuivre l'étude génétique que nous avons initié pour pouvoir avoir des réponses sur la prédisposition génétique chez les schizophrènes, sans minimiser pour autant les facteurs sociaux et familiaux qui jouent un rôle important dans la genèse de cette maladie.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

I. Référence:

- A.Zniber B.G.El M.Mansouri H.Rhou N.Ouzeddoun R.Bayahia A.Sefiani, L. (2015). Polymorphisme insertion/délétion de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 et hypertension artérielle chez le diabétique de type 2. *Néphrologie & Thérapeutique*, 359.
- Abdelilah, L. (2006). Etude des facteurs métaboliques et polymorphismes génétiques prédisposant à la survenue de l'athérosclérose coronaire. *Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine: Université Mohammed V-Agdal, faculté des sciences Rabat*, 197.
- Agachan, B. I. (2003). Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen T174M-M235T and angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphisms in Turkish hypertensive patients. *Experimental & Molecular Medicine*, 35: 549–545.
- Aly, D. A. (2011). Etude des aspects pharmaco-épidémiologique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion au CHU du point G. *thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie: faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie*, 98.
- Anguelova E., B. F. (2005). Functional endothelin ET(B) receptors are selectively expressed in human oligodendrogliomas. *Brain Res Mol Brain Res*, 137 : 77-88.
- Arregui A, M. A. (1979). Reduction of angiotensin-converting enzyme in substantia nigra in early-onset schizophrenia. *N Engl J*, 300:502–503.
- Arwidson P, L. C. (2004). Évolutions récentes de la consommation de tabac en France. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* , 22-23 : 95-6.
- Badenhop RF, W. X. (1995). Angiotensin-converting enzyme genotype in children and coronary events in their grandparents. *Circulation* 91, 2120-24.
- Beckmann H, S. J. (1984). Low angiotensin-converting enzyme activity (kininase II) in cerebrospinal fluid of schizophrenics. *Biol Psychiatry*, 19:679–684.
- Beiser M, E. D. (1993). Establishing the onset of psychotic illness. . *The American journal of psychiatry*, 1349–1354.
- Benetos A, G. S. (1997). Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation*, 94:698-703.
- C.Demilyc, F. (2008). Environmental Risk Factors and Schizophrenia. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 606-611.
- Cambien F, P. O. (1992). Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 359:641–644.
- Cem Ismail Kucukalia, M. A. (2010). Angiotensin-converting enzyme polymorphism in schizophrenia, bipolar disorders, and their first-degree relatives. *Psychiatric Genetics*, 20:14–19.

- Dalack GW, B. L. (1999). Nicotine withdrawal and psychiatric symptoms in cigarette smokers with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 21 : 195-202.
- De Mohan K. Raizada, M. I. (1993). Cellular and Molecular Biology of the Renin-angiotensin System. Dans *Cellular and Molecular Biology of the Renin-angiotensin System* (p. 578 pages.). Colin Sumners.
- Egami K., M. T. (2003). Role of host angiotensin II type 1 receptor in tumor angiogenesis and growth. *J Clin Invest*, 112 : 67-75.
- Erick Messias, M. C.-Y. (2009). Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. *Psychiatr Clin North Am*.
- Evins AE, C. C. (2005). A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for Smoking cessation in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 25 : 218-25.
- Fischer O., H. S. (2003). EGFR signal transactivation in cancer cells. *Biochem Soc Trans*, 31 : 1203-8.
- FLORENT SOUBRIER*, F. A.-G. (1988). Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Nat Acad Sci*, 85:9386-90p.
- Fujita M., H. I. (2005). Angiotensin type 1a receptor signaling-dependent induction of vascular endothelial growth factor in stroma is relevant to tumor-associated angiogenesis and tumor growth . *Carcinogenesis*, 26 : 271-9.
- Fumi-ichiro Yamanoto, H. c. (1990). Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. *Nature*.
- G.Gavaudan N, B. L. (2006). Suicide and schizophrenia: risk evaluation and prevention. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 165-175.
- GEORGE PETERFY, L. S. (1976). THE RELATIONSHIP BETWEEN ABO BLOOD GROUPS AND SCHIZOPHRENIA. *Can. Psychiatr. Assoc. J. Vol. 21*, 303-307.
- Jeremy Abdul, k. (2010). Régulation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et caractérisation du récepteur B₁ des kinines au niveau des cellules vasculaires. *Marceau, François*.
- Giner, V. P. (2000). Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. . *Hypertension*, 35: 512-517.
- Hajar MAZAHARI, M. S. (Mar 2015). Association between Insertion/Deletion Polymorphism in Angio-tension Converting Enzyme and Susceptibility to Schizophrenia. *Iran J Public Health*, 369-370.
- Hult, A. (20013). Studies for the ABO and FORS histo-blood group system: focus on flow cytometric and genetic analysis. *PhD thesis, Lund University*.
- Iwamoto S, K. M. (2002). Le rat code l'équivalent paralogue du gène ABO du groupe histo-sanguin humain. Association à l'expression de l'antigène par surexpression de l'ABO transférase humaine. *Le journal de chimie biologique*.

- J.L. SENON et coll., H. (1996). Mémento de thérapeutique psychiatrique. Dans H. J.L. SENON et coll., *Mémento de thérapeutique psychiatrique*. Paris.
- J.P. OLIE, T. G. (2000). Le livre de l'interne en psychiatrie. Dans *Le livre de l'interne en psychiatrie*. Paris: Médecine-Sciences.
- Jean, L. (2008). Polymorphismes génétiques et variations interindividuelles de la réponse aux agents antihypertenseurs. *Thèse pour l'obtention du grade de philosophiae Doctor (Ph.D). Faculté de pharmacie, Université Laval Québec, Canada*, 189.
- Jeunemaitre X, L. F.-T. (1997). Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and angiographic extent and severity of coronary artery disease: the CORGENE study. *Human Genet* 99: 66-73.
- J-P MACHER, F. D. (Avr 200). Prise en charge des schysoéphrènes en hospitalisation. Dans F. D. J-P MACHER, *Prise en charge des schysoéphrènes en hospitalisation* (pp. 41-53). édition N.H.A.
- K Ogasawara, R. Y. (1996). Molecular genetic analysis of variant phenotypes of the ABO blood group system. *Blood*.
- Kara I, O. E. (2007). Combined effects of ACE and MMP-3 polymorphisms on migraine development. *Cephalalgia*, 27:235–243.
- Kenichi Ogasawara, M. B. (1996). Extensive polymorphism of ABO blood group gene: three major lineages of the alleles for the common ABO phenotypes. *Human genetic*.
- Kheruman. R, M. J.-P. (1960). Remarque méthodologique à propos de groupes sanguins ABO et Rh des donneurs allogènes. *Transfusion*, 1, 27-33.
- L'ENCEPHALE, P. T. (Jan 2006). A propos de la schizophrénie. Dans P. T. L'ENCEPHALE, *A propos de la schizophrénie* (pp. 32 : 3-12, cahier 2). édition Masson,.
- Lee, G. G. (20015). The insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme and susceptibility to schizophrenia or Parkinson's disease: A meta-analysis. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*.
- Lee, G. G. (2014). The insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme and susceptibility to schizophrenia or Parkinson's disease: A meta-analysis. *Journal of the Renin-Angiotensin- Aldosterone System* 0(0) 1–9.
- Lefrère. J-J, B. P. (2010). Karl Landsteiner découvre les groupes sanguins. . *Transfusion Clinique et Biologique* 17, 1-8.
- Lindpainter K., P. M. (1995). A prospective evaluation of an angiotensin converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med* 332: 706-11.
- Loua. A, L. M. (2007). Fréquences des groupes sanguins ABO et Rhésus D dans la population guinéenne. *Transfusion Clinique et Biologique* 14 , 435- 439.
- Mattu RK, N. A. (1995). A DNA variant at the angiotensin-converting enzyme gene locus associates with coronary artery disease in the Caerphilly Heart Study. *Crculation* 91: 270-27.

- McGrath J, S. S. (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC medicine*.
- Mendelsohn FA, A. A. (1990). The brain angiotensin system. Insights from mapping its components. *Trends Endocrinol Metab*, 1:189–199.
- N.BesnierabG.GavaudanacdA.NavezacM.AdidaaF.JollanteP.CourteteC.Lançon. (2009). Clinical features of suicide occurring in schizophrenia (I). Risk-factors identification. *L'Encéphale*, 176-181.
- NCBI. (s.d.). ABO ABO, alpha 1-3-N-acetylgalactosaminyltransferase and alpha 1-3-galactosyltransferase [Homo sapiens (human)]. *NCBI*.
- Nelson J., B. A. (2003). The endothelin axis : emerging role in cancer. *Nat Rev Cancer*, 3 : 110-6.
- Nouet S., N. C. (2000). Signal transduction from the angiotensin II AT2 receptor. *TrendsEndocrinol Metab*, 11 : 1-6.
- Owen F, L. R. (1980). Angiotensin-converting enzyme in substantia nigra of schizophrenics. *New Eng J*, 303:528–529.
- Pearlson GD, B. P. (1989, 1997). Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 41:1–14.
- R. C. Elston, E. K. (1972). Possible Linkage Relationships Between Certain Blood Groups and Schizophrenia or Other Psychoses. *Behavior Genetics, Vol 3, No. 2, 1973*, 101-102.
- Raisonnier, A. (2003). Métabolismes des molécules signaux. *Université Pierre et Marie Curie*, 23-26.
- Raynolds MV, B. M. (1993). Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 342:1073–1075.
- Rigat B, H. c.-G. (1990). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 86, 1343-1346p.
- Rigat B, H. C.-G. (1990). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*, 86:1343–1346.
- Rim Saab, D. M. (2011). Epidemiology of Schizophrenia and Related Disorders in the Arab World. *The Arab Journal of Psychiatry (2011) Vol. 22 No. 1 Page (1 -9)*, 1-9.
- S, R. (1993). Incidence of Schizophrenia in an Urban Community in Madras. *Indian J Psychiat*, 18–21.
- S. Mehri, R. B.-B. (2004). Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of myocardial infarction in Tunisia. *Antropo*, 76-80.

- S. Mehri, R. B.-B. (2005). Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of myocardial infarction in Tunisia. *Antropo*, 76-80.
- SA., A. (Oct 2007). The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologie inhibition. 13(8 Suppl B):9-20.
- SALMON C., C. J. (1991). Les groupes sanguins chez l'homme. *Masson*.
- Schunkert H, H. H. (1994). Association between a deletion polymorphism of the angiotensin converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*.
- Sealey JE, L. J. (s.d.). Renin-angiotensin-aldosterone system and the 'renal regulation of sodium, potassium, and pressure homeostasis.
- Sharma P, C. N. (1994). Molecular approach to assessing the genetic risk of cerebral infarction: deletion polymorphism in the gene encoding angiotensin 1-converting enzyme. *Hum Hypertension*.
- Sigusch HH, V. S. (1997). Angiotensin-I-converting enzyme DD genotype is a risk factor of coronary artery disease. *Scand J Clin La Invest*, 57: 127-132.
- Skidgell RA, E. E. (1987). Cleavage of peptide bonds by angiotensin 1 converting enzyme. *Agents Actions*, 22(Suppl):589-96.
- Staessen JA, W. J. (1997). The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertension*, 15: 1579-1592.
- Sylvie Cazaubon, F. D.-O. (2006). Endothéline-1, angiotensine II et cancer. *M/S : médecine sciences*, 416-420.
- Tahri, M. H. (2010). Comorbidité - schizophrénie - tabagisme : caractéristiques épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. *John Libbey Eurotext | « L'information psychiatrique »*, 171-179.
- Wahlbeck K, R. R. (1993). Elevated angiotensin-converting enzyme (kininase II) in the cerebrospinal fluid of neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 9:77-82.
- Yamamoto F, C. H. (1990). Base génétique moléculaire du système ABO du groupe hémogène. *La nature*.

ANNEXES

Médicaux ; chirurgicaux ; Medico chirurgicaux ; aucun.

15. Habitudes toxiques ; aucune ; tabac; tabac chiqué; cannabis; alcool; benzodiazépines; solvants volatiles; drogues dures; autres; polytoxicomanie

TROUBLE PSYCHIATRIQUE (SCHIZOPHRÉNIE) :

16- Diagnostic selon le DSM IV :

17-Début des troubles : 01an ; 02ans; 03ans; plus; indéterminé.

18-Mode de début : aigu ; progressif; Indéterminé.

19-Age de la première consultation : avant 10ans; entre 10ans et 15ans; entre 15ans et 20ans; entre 20ans et 25ans; entre 25ans et 30ans; entre 30ans et 35, entre 35ans et 40ans; plus de 40ans; indéterminé

20-Nombre d'hospitalisation : 01; 02, 03; plus de 03;

Indéterminé ;. Aucune.

21-Nombre de rechute :

01; 02 ,03 ; plus de 03 ; indéterminé, Aucune

22-Sous-type de schizophrénie :

Paranoïde (1) ; désorganisé (2) ;

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

23-Classification de l'évolution longitudinale :

Episodique avec symptômes résiduels entre les épisodes.

Episodique sans symptômes résiduels entre les épisodes.

Episodique en rémission partielle.

Continue.

Episode unique en rémission complète.

Modalité autre ou non spécifiée.

24-Tentative de suicide : oui non

25-Nombre de tentative de suicide

26-Traitement:(actuel)

A-Antipsychotique classique : oui /_/ non /_/

B-Antipsychotique atypique : oui /_/ non /_/

C-Antiparkinsonien de synthèse : oui /_/ non /_/

27-Traitement antérieur :

A-Antidépresseur tricyclique : oui /_/ non /_/

B-IRSS : oui /_/ non /_/

C-Autre antidépresseur oui /_/ non /_/

D-Tranquillisant anxiolytique : oui /_/ non /_/

E-Neuroleptique à action prolongé : oui /_/ non /_/

F-Antipsychotique atypique à action prolongé oui /_/ non /_/

G-Thymorégulateur : oui /_/ non /_/

H-Electro convulsivothérapie : oui /_/ non /_/

I-traitement traditionnel. Oui /_/ non /_/

28-TRT antipsychotique actuel :

Haldol, olanzapine, risperdal, solian, Abilify, clozapine, autres Haldol et olanzapine, Haldol et risperdal, Haldol et solian , Haldol et Abilify

Résumé

La schizophrénie est une affection psychotique, d'expression très variée ; qui aboutit à la désorganisation de la personnalité et altère sévèrement le rapport à la réalité. Elle touche 1 % de la population mondiale; De nombreuses hypothèses existent sur ses causes, mais son origine reste inconnue ; cependant, l'addition de facteurs génétiques et environnementaux créerait une vulnérabilité, permettant le développement de la schizophrénie.

Le but de ce travail est d'étudier le rôle du polymorphisme I/D du gène ACE et le système ABO dans la susceptibilité à la schizophrénie.

La réalisation de ce travail repose sur une étude de type cas/témoins réalisée sur un échantillon de 80 individus, dont 40 schizophrènes constituant les cas, et 40 normaux (témoins) qui résident dans la wilaya de Tlemcen.

Les résultats de la régression logistique ne montrent aucune corrélation entre les allèles du groupe sanguin et la schizophrénie ; De plus, Il est démontré dans cette étude qu'il y'a une sur-représentation du groupe sanguin A et une sous-représentation du groupe sanguin 0 chez les schizophrènes les valeurs des p values obtenues varient entre 0.38 et 0.88 et les odds ratio varient entre -0.18 et 0.48.

Mots clés : Schizophrénie, gène ACE, Système ABO, Polymorphisme I/D.

Abstract

Schizophrenia is a psychotic condition, of very varied expression; which leads to the disorganization of personality and severely alters the relationship to reality. It affects 1% of the world's population; Many hypotheses exist about its causes, but its origin remains unknown; however, the addition of genetic and environmental factors would create a vulnerability, allowing the development of schizophrenia.

The purpose of this work is to investigate the role of I/D polymorphism of the ACE gene and the ABO system in susceptibility to schizophrenia.

This work is based on a case/control study of a sample of 80 individuals, including 40 schizophrenics constituting the cases, and 40 normal (controls) residing in tlemcen wilaya.

The results of logistic regression show no correlation between blood group alleles and schizophrenia; In addition, it is shown in this study that there is an over-representation of blood group A and an under-representation of blood group 0 in schizophrenics the values of the values obtained vary between 0.38 and 0.88 and the odds vary between -0.18 and 0.48.

Keywords: Schizophrenia, ACE gene, ABO system, Polymorphism I/D.

ملخص

انفصام الشخصية هو حالة ذهانية ، من تعبير متنوع للغاية. مما يؤدي إلى اضطراب الشخصية ويغير بشدة من الواقع. يؤثر على 1 ٪ من سكان العالم ؛ توجد العديد من الفرضيات حول أسبابها ، لكن أصلها لا يزال مجهولاً ؛ ومع ذلك ، فإن إضافة العوامل الوراثية والبيئية من شأنها أن تخلق الضعف ، مما يسمح بتطور الفصام. في التعرض لمرض انفصام ABO و نظام I / D AC الهدف من هذا العمل هو استكشاف دور تعدد الأشكال الجينية الشخصية.

يعتمد تحقيق هذا العمل على دراسة مراقبة الحالات التي أجريت على عينة من 80 شخصاً ، من بينهم 40 مصاب بمرض انفصام الشخصية يشكلون الحالات ، و 40 شخصاً عادياً (ضوابط) يقيمون في ولاية تلمسان. نتائج الانحدار اللوجستي لا تظهر أي علاقة بين أليل فصائل الدم والفصام. علاوة على ذلك ، يتضح في هذه الدراسة أن ونقص التمثيل في فصيلة الدم 0 في مرض الفصام وتتفاوت قيم القيم التي تم الحصول A هناك زيادة في تمثيل فصيلة الدم عليها بين 0.38 و 0.88 ونسبة الأرجحية. تختلف بين -0.18 و 0.48.

كلمات المفتاحية: انفصام الشخصية ، جين I / D ، تعدد الأشكال ABO ، نظام ACE .