

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة امحمد بوقرة بومرداس  
Université M'hamedBougara de Boumerdès



Faculté des Sciences  
Département de Biologie  
Mémoire de fin d'études  
En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie  
Domaine : Sciences de la nature et de la vie  
Filière : Sciences Biologiques  
Spécialité : Physiologie et Physiopathologie  
Thème

**Etude des marqueurs inflammatoire chez les patients atteints de schizophrénie**

Présenté par : M<sup>elle</sup> BELHARET Sakoura

M<sup>elle</sup> NAILI Imen

Soutenu le 7/9/2016 devant le jury composé de :

M <sup>me</sup> GUETTAF H	MAA (UMBB)	Presidente
M <sup>me</sup> BELBLIDIA	MAA (UMBB)	Examinatrice
M <sup>me</sup> AIOUEZ.K	MCA (CHU B EO)	Promotrice
M <sup>me</sup> MELLAL	GMCB (UMBB)	Co- promotrice

Année universitaire : 2015-2016

# Remerciement

*Nous tenons tout d'abord à remercier ALLAH de nous avoir donné le courage et la volonté d'accomplir ce modeste travail.*

*Nos sincères remerciements et notre reconnaissance au professeur M<sup>me</sup> AIOUEZ.K notre promotrice, responsable du service psychiatrie au niveau de CHU de BAB -EL-OUED qui nous a permis de réaliser la partie pratique au sein de son établissement, ainsi pour son aide, ses encouragements et sa grande patience. également nous tenons à remercier les techniciens du service au sein de même établissement pour leur aide précieuse.*

*Nos remerciements vont Aussi a M<sup>me</sup> MELLAL.G notre co-promtrice d'avoir accepté de nous encadré*

*Nos Sincères remerciements vont à M<sup>me</sup> GUETIAF .H d'avoir accepter de présider le jury de notre soutenance. Ainsi qu'à. M<sup>me</sup> BENBLIDIA d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Nous tenons également à exprimer nos remerciements les plus chaleureux à tous nos enseignants qui ont contribué à notre formation et surtout à l'équipe de formation de Physiologie animale pour leurs efforts, générosité et patience :M<sup>r</sup> BENMOULOUD A., M<sup>me</sup> BRENKIA .O , M<sup>me</sup> GUETTAF H., M<sup>me</sup>NEMIRI N. M<sup>me</sup> Rezkalah N..M<sup>me</sup> LOUNIS , M<sup>me</sup> raaf l, M<sup>elle</sup> benarab S.*

*Merci*

# Dédicace

*En préambule à ce mémoire je remercie DIEU le tout puissant de m'avoir donné la patience, le courage et la volonté de réaliser ce modeste travail*

*Les études sont avant tout notre unique et seul atout, ils représentent la lumière de notre existence, l'Etoile brillante de notre réjouissance, Aujourd'hui, ici rassemblés auprès les jury, je prie dieu que cette soutenance fera signe de présérvance.*

*Je dédie ce mémoire à mes chers parents **Saliha** et **Mouloud**, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préservez et vous accordez santé, longue vie et bonheur.*

*A mes chers frères **Said** et **Yanis**, les mots ne suffit guère pour exprimer l'attachement, l'amour, l'affection que je porte pour vous.*

*A mon chère futur époux **Achraf**, l'amour de ma vie , toujours présent à mes côtés , tu m'a tant soutenu et aider je te remercie du fond du cœur d'avoir été toujours là.*

*A mes deux tentes **Zina** et **Ouiza** que J'aime de tout mon cœur.*

*A mes deux oncles **Kamel** et **Ben alia** ainsi qu'a leurs femmes **Ghania** et **Naima** merci d'avoir été là pour moi.*

*A mes chères amies **Meriem** avec son fils **Yanis**, **Sarah F**, **Fetta** , **Celia** , **Damia** , **Hinda** , en témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble , je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A ma chère binôme, amie **Imen**, je te remercie pour ces deux merveilleuses années pleine de joies et de bonne humeur.*

*A tous les membres de ma famille, petits et grands, Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.*

**Sekoura,**

*Je dédie ce modeste travail :*

*A mon père : Naili Amara*

*Pour tous les sacrifices que tu as consentis pour notre éducation, les soucis de nous voir réussir et tes conseils ont été des supports pour nous.*

*Reçoit ici, père, l'expression de notre amour et de notre grande admiration. Père que le **TOU**T **P**U**I**SSANT te donne longue vie pour goûter au fruit de ce travail.*

*A la mémoire de ma mère : Hamidi Houria*

*j'aurais tant voulu que tu sois présente en ce moment mais, la volonté de DIEU reste dominante. Que tu puisses obtenir miséricorde et repos auprès de l'Éternel.*

*A mes frères et sœurs : Zine el dinne , Isslam , Sarah , Abd raouf , les mots ne suffit guère pour exprimer l'attachement, l'amour, l'affection que je porte pour vous.*

*A ma tante : Hamidi Ouardia que j'aime beaucoup et que je remercie de m'avoir soutenu*

*A mes amis : Asma , Linda , Amira , Djilali je vous remercie également pour les moments agréables quand à passer ensembles durant ses dernières années je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur*

*A mon chère binôme, amie Sekoura, je te remercie pour ces deux merveilleuses années pleine de joies et de bonne humeur.*

*A tous les membres de ma famille, petits et grands, Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.*

*Imen,*

## **Introduction.....1**

### **Chapitre I : Partie théorique**

#### **I. la schizophrénie**

I.1 Définition et épidémiologie.....2

I.2 Tableau cliniques de la schizophrénie selon le DSM IV .....2

I.2.1 Diagnostic de la schizophrénie .....2

I.2.2 Symptômes de la schizophrénie .....2

#### **I.3 Etiopathogénie**

1.3.1. Hypothèse génétique.....3

1.3.2. Hypothèse environnemental .....3

1.3.3. Hypothèse neurodéveloppementale .....4

1.3.4 Hypothèse biochimique.....4

1.3. 4.1 Hypothèse dopaminergique.....4

1.3. 4.2 Hypothèse glutaminergique.....5

1.3.4.3 Hypothèse immuno-infectieuse .....6

#### **II: Inflammation**

II.1 introduction sur l'inflammation.....6

II.2 Types d'inflammation.....6

II.3 Inflammation cérébral .....7

II-3-a la réponse immunitaire innée cérébrale.....7

II-3-b La neuro-inflammation.....8

II-3-c Activation microgliale.....8

II-2-d Marqueurs biologique de la schizophrénie

II-3-d-1 marqueurs de l'immunité.....9

II-3-d-1-1 cytokines anti-inflammatoire.....	9
II-3-d-1-2 cytokines pro inflammatoire .....	9
<b>II-3-d-2 Marqueurs biologiques de l'inflammation.</b>	
II-3-d-2-1 Protéine C réactif.....	10
II-3-d-2-2 Le complément .....	11
<b>III-Schizophrénie et inflammation.....</b>	<b>12</b>
<b>Chapitre II : Matériels et méthodes</b>	
I-Population étudié.....	14
II-Support des donnés.....	14
III-Dosages utilisés	
III.1-Test de CRP au latex.....	14
III.2-Dosage de la C4.....	17
III-Méthodologie statistique.....	20
<b>Chapitre III: Résultats.....</b>	<b>21</b>
<b>Chapitre IV: Discussion.....</b>	<b>28</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>30</b>
<b>Bibliographie</b>	
<b>Annexes</b>	

# INTRODUCTION

# Introduction:

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique touchant généralement les sujets jeunes entre 15 et 35 ans. Son évolution est chronique se faisant de façon inéluctable vers une dissociation progressive de la personnalité des sujets atteints, entraînant ainsi un retentissement social et professionnel très péjoratif [1].

Plusieurs enquêtes de l'OMS ont montré qu'il s'agit d'une maladie universelle touchant 1% de la population mondiale sans variation notable d'un pays, d'une culture ou d'une époque à l'autre, ce qui en fait l'une des psychopathologies graves les plus fréquentes [2].

Elle est caractérisé par sa symptomatologie variable d'un patient à l'autre avec plusieurs formes cliniques, il n'existe aucun test de laboratoire pour diagnostiquer la schizophrénie, le diagnostic se fonde uniquement sur l'observation clinique.

La schizophrénie a un profond effet sur la capacité de la personne à fonctionner efficacement dans tous les aspect de la vie - capacité d'autonomie , relation familiales ,études , emplois , vie communautaire et social [3].

Les causes des schizophrénies font à présent l'objet de nombreuses recherches au sein de la communauté psychiatrique ; selon Ludovic D elles sont plurifactorielles. Il existerait des facteurs héréditaires, des facteurs précoces comme une infection virale pendant la grossesse, une enfance fragilisant ou des problèmes parentaux et des conditions environnementales précipitant comme un deuil ou une grande déception [4].

De plus la schizophrénie est fréquemment associé à d'autres pathologies telles que les conduites addictives, les infections virales et les maladies auto immune, bien que les liens de causalités ne soient pas encore très claires [5].

Notre bute du travail est d'explorer l'existence d'un syndrome inflammatoire systémiques chez les patients schizophrènes .cette étude a pour but de vérifier si les niveaux de CRP et C4 périphériques sont en effet augmenté en schizophrénie.

### **I. la schizophrénie:**

#### **I.1 Définition et épidémiologie :**

La schizophrénie est une maladie chronique qui touche 1% de la population et appartenant au domaine des psychoses il semble important d'évoquer que l'on rapporte à la psychose tout trouble psychiatrique grave durant lequel de nombreux aspects du fonctionnement psychique de la personne sont perturbés (pensée, sensations, perceptions, contrôle des impulsions, fonctionnement social,...) et dont le comportement et la pensée de celle-ci paraissent étranges, voire incompréhensibles et imprévisibles par l'entourage. Le sujet psychotique n'est peu ou pas conscient de sa maladie [6].

Ainsi, la schizophrénie (du grec *schizein* ; fendre et *phren* ; pensée) est un trouble de longue durée, marquée par ce que l'on appelle des accès et dont l'évolution fluctue au cours du temps. On peut dire que sa caractéristique générale principale est « l'altération du contact avec la réalité ». La maladie débute entre 15 et 35 ans (il y aurait une forme précoce avant 16 ans et ultra précoce avant 13 ans. le risque suicidaire de la schizophrénie est élevé :10% se suicident et 53% ont fait des tentatives de suicides dans leurs vie [7].

#### **I.2-Tableau cliniques de la schizophrénie selon le DSM IV**

##### **I.2.1-Critères de diagnostique**

Les critères diagnostiques utilisés sont ceux des classifications internationales américaines : DSM IV et classifications internationale des maladies CIM 10. Le diagnostic repose sur la réunion d'un certain nombre de symptômes cliniques qui doivent être réunis pour que le diagnostic de schizophrénie soit retenu. Pour notre étude nous utiliserons la classification américaine du DSM -IV publié en 1994 par l'association américaine de psychiatrie (version française, 1996 ) et révisée en 2000 (DSM-IV-TR). Voir annexe n°1

##### **I.2.2-Symptômes de la schizophrénie:**

###### **Les troubles cognitifs :**

Ils sont souvent les premiers symptômes qui apparaissent chez le schizophrène entraînant ainsi des difficultés de socialisation avec :

- Troubles d'attention, de concentration, manque de tolérance à l'effort
- Trouble de mémoire
- Troubles des fonctions exécutives

### **Les symptômes positifs :**

Ils sont dits « positifs » parce qu'il s'agit de manifestations qui s'ajoutent aux fonctions mentales normales, c'est leur présence qui est anormale. Ce sont :

- les hallucinations qui sont des perceptions sans objet à percevoir (hallucination psychosensorielle et psychique)
- des délires, (qui sont des erreurs de jugement logique)
- un langage incohérent, (il s'agit des phrases sans suite ou incompréhensible)
- la bizarrerie.

### **Les symptômes négatifs :**

Implique la perte ou la réduction des fonctions normales telles que:

- le déficit attentionnel
- l'émoussement affectif (absence d'émotion ou d'expression émotionnelle)
- le manque de motivation (aboulie) ,
- le manque ou la perte de plaisir dans les activités habituellement agréables (anhédonie),
- le retrait social.
- la pauvreté du langage et de la pensée (pauvreté du discours) ,
- le ralentissement psychomoteur.

## **I.3 Etiopathogénie:**

Différents facteurs sont impliqués et aucun d'entre eux ne permet de rendre à lui seul de cette pathologie de façon univoque et l'hypothèse d'une origine multifactorielle se doit être retenue.

### **1.3.1-Hypothèse génétique :**

Depuis le début du XXe siècle, les études d'agrégations familiales, les études d'adoption de jumeaux plaident en faveur de l'existence d'une concentration familiale de la schizophrénie ainsi que de l'importance des facteurs génétiques dans la schizophrénie. En effet, les apparentés de premier degré de sujets schizophrènes ont un risque de développer la maladie environ dix fois plus élevé que la population générale. En outre, le taux de concordance pour la schizophrénie est de 48%chez les jumeaux monozygotes contre seulement 17% pour les jumeaux dizygotes [8] [9].

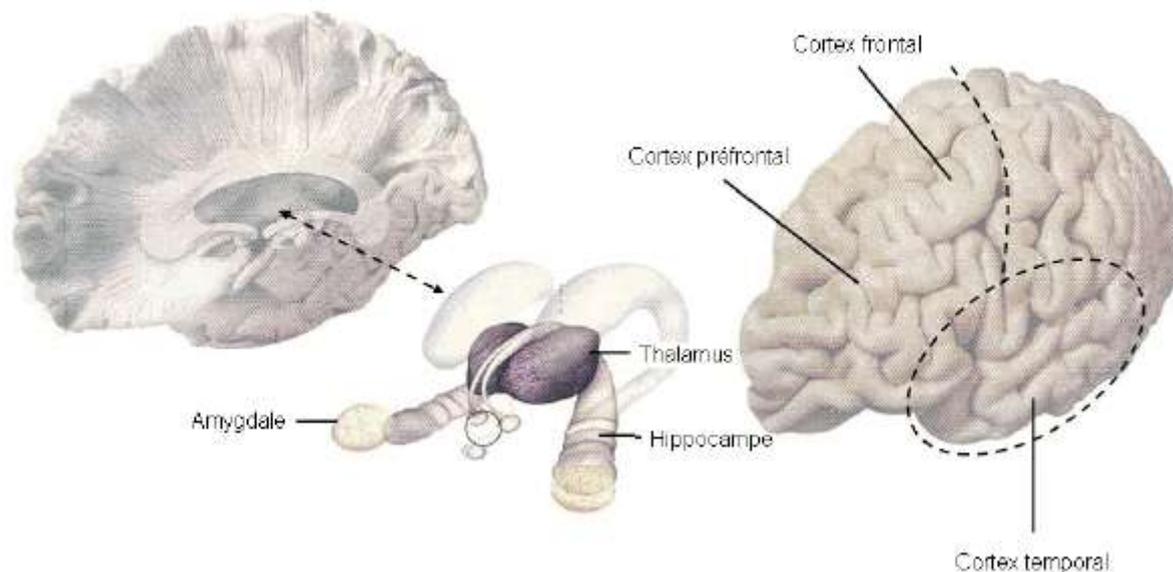
### **1.3.2-Facteurs environnementaux :**

Les facteurs environnementaux tiennent une place importante dans l'étiologie de la schizophrénie (20% de la variance explicative). Il s'agit d'évènements extérieurs, non liés au génome de l'individu. La plupart de ceux-ci surviennent au cours de la grossesse, en périodes pré- ou périnatales, comme la rupture prématurée des membranes, un âge gestationnel inférieur à 37 semaines, la nécessité d'une réanimation ou le passage obligé en couveuse sont des facteurs clairement cités comme favorisant l'apparition d'une schizophrénie de même que la pré-éclampsie et les infections virales. Mais ces facteurs environnementaux peuvent avoir lieu plus tard dans l'évolution, comme un dysfonctionnement précoce dans l'environnement

familial, conduites addictives, les événements stressants au cours de la vie, la naissance ou la résidence dans le milieu urbain, ainsi que l'appartenance à certains groupes ethniques [10] [12].

### 1.3.3- Hypothèse neuro-développementale :

Aujourd'hui, les études d'imagerie moderne, certains indices fonctionnels et les études post-mortem sur les cerveaux de patients décédés mettent en évidence diverses anomalies du cortex cérébral, on a ainsi découvert qu'il existait bien un support anatomique à cette maladie[13]. Ces auteurs présentent des arguments suggérant que la schizophrénie résulte, non pas d'une dégénérescence mais d'anomalies du développement et de la maturation cérébrale au cours de l'embryogenèse, les deux régions cérébrales les plus souvent touchées par des anomalies de structure sont le cortex préfrontal et le lobe temporal [14][15]. De plus, les ventricules cérébraux et plus particulièrement les ventricules latéraux sont très souvent dilatés chez les malades. Cela implique que les structures qui les entourent sont diminuées de volume, en particulier le thalamus, la capsule interne et les structures temporo-limbiques[16].



**Figure 1 : Régions cérébrales principales impliquées dans la schizophrénie (Andreasen ,Paradiso,&O'Leary,1998)**

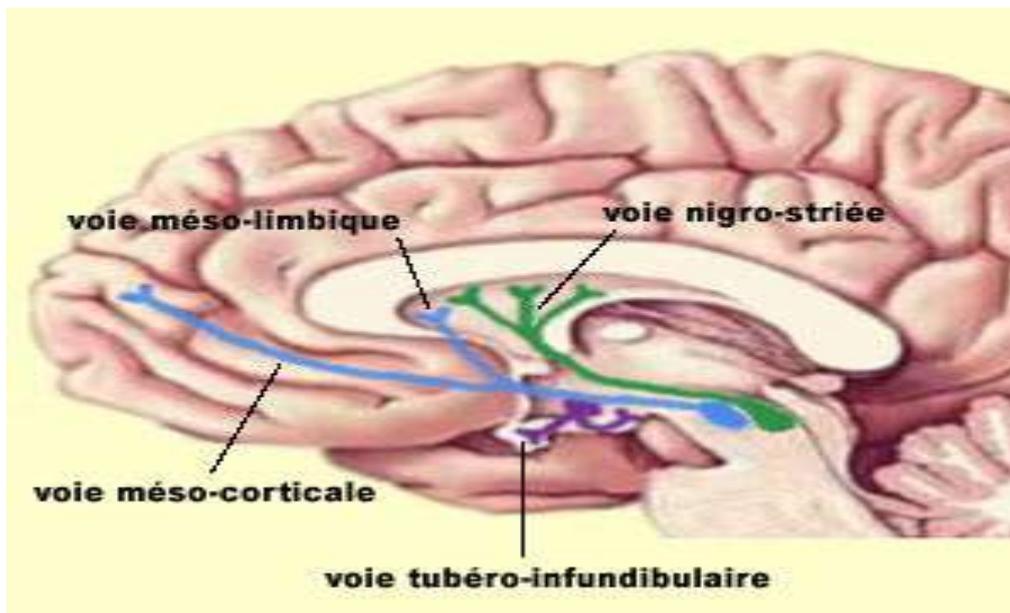
### 1.3.4 -Hypothèses biochimique:

#### 1.3.4.1-Hypothèse dopaminergique:

L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie implique une hyperactivation de la voie mésolimbique au niveau du système nerveux central (libération excessive de dopamine dans le noyau accumbens). Cette hypothèse qui date de plus de trois décennies reste encore dominante dans la physiopathologie de la schizophrénie, particulièrement dans la genèse des symptômes positifs. D'autres données supportant cette hypothèse viennent de la pharmacologie des antipsychotiques et des drogues psychostimulantes. Les antipsychotiques ont la capacité d'améliorer les symptômes psychotiques en, bloquant le récepteur D2 de la dopamine [17].

Plusieurs études ont montré qu'à des doses thérapeutiques, les antipsychotiques à l'exception de la clozapine et de la quétiapine occupent 60% à 80% des récepteurs D2 [18]. De plus, certains psychostimulants tels que l'amphétamine et la cocaïne augmentent la neurotransmission dopaminergique par des mécanismes présynaptiques qui induisent chez des sujets sains des psychoses semblables à la schizophrénie. D'autres investigations montrent qu'après une exposition à l'amphétamine, une augmentation de la libération de dopamine est plus importante chez les schizophrènes que chez les volontaires sains [19].

Les travaux de Glenthoj et collaborateurs montrent une corrélation positive entre l'activité des récepteurs dopaminergiques D2/D3 dans le cortex frontal et les symptômes psychotiques positifs. Une corrélation positive a été aussi trouvée entre l'affinité pour les récepteurs D2 et la concentration thérapeutique des antipsychotiques [20][21].



**Figure 2 :** Les principales voies dopaminergiques (Stahl S, Essential psychopharmacology ,1996)

### 1.3.4.2-Hypothèse glutaminergique

Le glutamate est le plus important neurotransmetteur excitateur dans le système nerveux central et il est connu pour interagir avec le système dopaminergique central de plusieurs façons. Par exemple, plusieurs études ont montré une modulation au niveau pré-synaptique de la relâche de la dopamine par les afférences excitatrices corticales et ce contrôle se fait principalement à travers les projections glutamatergiques pré-frontales jusqu'aux neurones dopaminergiques dans les régions sous-corticales [22][23][24]. Cette interaction cortico-sous-corticale entre les systèmes glutamatergique et dopaminergique supporte l'hypothèse de dysfonction dopaminergique dans la schizophrénie [25][26][27].

Cette théorie glutamatergique est supportée par les études de Konradi et collaborateurs (2003) qui ont montré des niveaux anormalement bas de récepteurs NMDA (l'un des récepteurs du glutamate) dans le cerveau de patients schizophrènes examinés en post-mortem. D'autres études ont montré que des substances qui bloquent le récepteur NMDA, comme la phencyclidine ou la kétamine, peuvent mimer chez le sujet sain des symptômes et des troubles cognitifs associés à la maladie [28] [29] [30].

### **1.3.5 / hypothèse immuno-infectieuse :**

L'hypothèse de l'existence dans la schizophrénie un dysfonctionnement immuno-inflammatoires en particulier auto-immunes déclenchées par des évènements infectieux connaît depuis une dizaine d'années un regain d'intérêt. Effectivement Il existe de nombreuses infections du SNC au cours desquelles il n'est pas rare d'observer des symptômes psychotiques, l'apparition de symptômes neurologiques permet généralement le diagnostic mais en leur absence, le diagnostic n'est parfois établi qu'à l'autopsie. Les agents infectieux en cause sont des bactéries de type spirochète (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*), des virus (Herpesviridae, influenza, rougeole, rubéole), des rétrovirus (HIV, rétrovirus endogènes humains, BDV) et des parasites (*Toxoplasma gondii*). Il semble cependant peu probable que ces agents, qui sont pour certains endémiques ou quasiment éradiqués grâce à la vaccination, soient responsables d'un grand nombre de cas de schizophrénie ou de psychose qui sont des maladies ubiquitaires dont les taux d'incidence restent constants [31].

De plus, plusieurs travaux basés sur de larges cohortes de naissance et des registres obstétricaux, ont pu incriminer des agents infectieux viraux (influenza, HSV2, CMV, rubéole), parasitaires (*Toxoplasma gondii*), ou des infections bactériennes (infections urinaires, génitales) qui contractés pendant la grossesse ou en période périnatale augmentent le risque de trouble psychotique pour la descendance [32]. On sait, par exemple, que les enfants nés de femmes ayant souffert de maladies infectieuses, notamment virales, courent un risque plus élevé de développer la schizophrénie [34].

## **II – Inflammation:**

Douleur, rougeur, chaleur et tuméfaction restent les marqueurs cliniques classiques de l'inflammation. Le phénomène inflammatoire résulte d'activation cellulaire multiple qui tend à faciliter la phagocytose, la digestion de débris cellulaires ou la destruction de micro-organismes. Ces événements sont contrôlés localement par un réseau complexe d'interactions cellulaires et humorales dont parmi les intervenants principaux, l'interleukine 6 (IL-6) produite par les fibroblastes et les cellules endothéliales, l'interleukine 1 (IL-1) et le tumor necrosis factor (TNF), produits par les macrophages [35].

### **II.2-Les types d'inflammation**

**Inflammations aiguës :** Il s'agit de la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante.

**Inflammations chroniques :** Inflammations n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évoluent en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années. On peut distinguer deux types de circonstances de survenue des inflammations chroniques :

Les inflammations aiguës évoluent en inflammations prolongées subaiguës et chroniques lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus (détersion incomplète) ou lorsqu' une inflammation aiguë récidive de façon répétée dans le même organe en entraînant à chaque épisode des destructions tissulaires de moins en moins bien réparées [36].

La réponse inflammatoire peut être divisée en trois phases (figure 1) :

- Une **phase d'initiation** qui fait suite à un signal de danger d'origine exogène ou endogène et qui met en jeu des effecteurs primaires.
- Une **phase d'amplification** avec la mobilisation et l'activation d'effecteurs secondaires.
- Une **phase de résolution** : réparation qui tend à restaurer l'intégrité du tissu agressé [37].

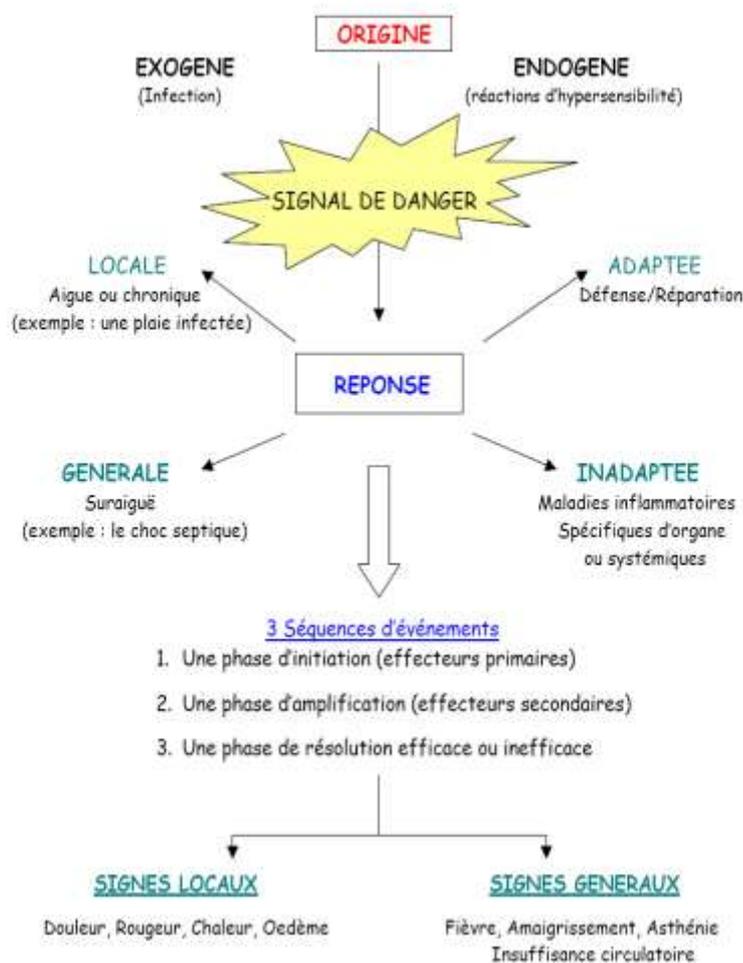


Figure 3:Schéma de la réaction inflammatoire (Prin et al. 2009)

### II-3Inflammation cérébral:

En neuropathologie, la réponse inflammatoire est caractérisée par une cascade d'événements consécutifs à l'activation leucocytaire et gliale, la libération de cytokines et de chemokines, de facteurs du complément, et de la modification de la régulation des molécules de l'adhésion, ayant pour conséquence la migration cellulaire, la prolifération et la phagocytose. Le système nerveux central (SNC) a longtemps été considéré comme un « site immunitaire privilégié » en raison de son isolement de la circulation périphérique par la barrière hémato-méningée [38]. Cependant, de nombreux arguments indiquent que, même à l'état physiologique, cette séparation est loin d'être absolue et que des éléments cellulaires constitutifs du SNC, ont la capacité d'initier une réaction

d'ordre immunologique en sécrétant des médiateurs, en exprimant des récepteurs et en séquestrant dans le compartiment intra-crânien des dérivés sanguins immuns [39][40].

### **II-3-a la réponse immunitaire innée cérébrale**

Le cerveau a longtemps été considéré comme un organe privilégié d'un point de vue immunologique, puisque la barrière hémato-encéphalique (BHE) et ses jonctions serrées empêchent la transmigration des cellules du système immunitaire périphérique. Toutefois, le cerveau possède son propre système de défense. Celui-ci peut se mettre rapidement en état d'alerte et à la moindre infection systémique. La réaction cérébrale s'amorce à partir des organes péri ventriculaires (OPV) où les vaisseaux sanguins n'ont pas de jonction serrées semblables à celles qui caractérisent la barrière hémato-encéphalique du tissu nerveux. Ces cellules expriment des PRR tels que les TLR ou des récepteurs aux cytokines inflammatoires [41]. La reconnaissance de ces facteurs par des cellules à la limite du SNC conduit à la production de facteurs inflammatoires, les cytokines, les PG et les radicaux libres oxygénés, qui propagent ensuite le signal aux cellules de l'immunité innée cérébrale, les cellules microgliales, macrophages résidents du SNC et les astrocytes, qui à leur tour produisent ces mêmes facteurs[42] [41]

### **II-3-b La neuro-inflammation**

La neuro-inflammation peut se définir comme la réaction inflammatoire qui se développe dans le SNC en réponse à un traumatisme, des infections et/ou des pathologies neurodégénératives. Les acteurs cellulaires et moléculaires de la neuroinflammation sont ceux du système de l'immunité innée périphérique et cérébrale, les cellules micro gliales, les macrophages péri vasculaires, les cytokines, la cascade du complément et les PRRs par exemple. Les facteurs inflammatoires sont produits localement ou recrutés depuis la périphérie et conduisent à l'activation de la microglie dans le SNC [43].

### **II-3-c Activation microgliale**

Le concept d'activation microgliale est connu depuis la découverte de la microglie comme source de facteurs inflammatoires qui ne sont normalement pas exprimés dans le SNC[44] [45]. Elle est une des caractéristiques de la neuroinflammation. En effet, en réponse à une lésion du SNC, la microglie s'active rapidement modifiant sa morphologie et ses réponses moléculaires souvent associées à une neurotoxicité.. elles mettent en place très rapidement une réponse immune afin de lutter contre l'infection ou le traumatisme engendré et afin de permettre un retour rapide à l'homéostasie du SNC. Dans le cas d'une neuroinflammation, la libération de facteurs inflammatoires et de neurotoxines active la microglie et la recrute sur le site lésionnel. En retour, la microglie activée sécrète des cytokines ou de l'oxyde nitrique (NO, nitrite oxide) [46] et elle participe également à la résolution de l'inflammation en sécrétant des facteurs anti inflammatoires [47].

### **II-3-d -Marqueurs biologique de la schizophrénie :**

#### **II-3-d-1 Marqueurs de l'immunité**

Les cytokines sont des polypeptides produites par différents types cellulaires. Ce sont des médiateurs ayant une fonction autocrine (sur la cellule productrice) ou paracrine (sur les cellules voisines) ou agissant plus rarement à distance, comme de véritables hormones (fonction endocrine) Il existe deux grandes catégories de cytokines, les cytokines pro- et anti inflammatoires.

##### **II-3-d-1-1 Les cytokines pro-inflammatoires**

Sont les interférons, les interleukines (IL), les chémokines et la famille du facteur de nécrose tumorale (TNF). On dénombre aujourd'hui plus de 35 cytokines, dont un grand nombre appartient à la famille de l'IL-1. Seuls l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 et le TNF- $\alpha$  jouent vraisemblablement un rôle majeur dans la neuroinflammation et seront décrits brièvement dans ce chapitre.

##### **L'interleukine-1 beta (IL-1 $\beta$ )**

Les cytokines de la famille de l'IL-1 sont au nombre de trois principalement deux agonistes, l'IL-1alpha et l'IL-1 $\beta$  et un antagoniste naturel, l'IL-1ra [48]. Dans le SNC, l'IL-1 $\beta$  est majoritairement produite par les cellules micro gliales [49] les macrophages péri vasculaires [50] et les astrocytes [51].

##### **Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ )**

Le TNF- $\alpha$  est une cytokine participant à la réponse immunitaire, capable d'effets apoptotiques, nécrotiques, pro-inflammatoires, prolifératifs, et hématopoïétique. Son expression est constitutive dans le SNC [52], il est synthétisé dans le SNC par la microglie, les astrocytes et les neurones [53].

##### **L'interleukine-6 (IL-6)**

L'IL-6 a été initialement identifiée comme un facteur de différenciation des lymphocytes B en cellules productrices d'anticorps. La production d'IL-6 n'est pas constitutive, elle est induite de façon transitoire en réponse à une stimulation du système immunitaire notamment par les cellules de l'immunité innée cérébrale [54].

##### **II-3-d-1-2 Les cytokines anti-inflammatoires**

##### **L'interleukine-10 (IL-10)**

Parfois appelé CSIF (cytokine synthesis inhibitory factor), le principal effet immunosupresseur de l'IL-10 est de bloquer la synthèse des cytokines pro-inflammatoires dans les lymphocytes T, les macrophages et les cellules microgliales [55] [56]. Par ailleurs, l'IL-10 induit la synthèse de l'antagoniste endogène de l'IL-1 $\beta$  (l'IL-1Ra), ainsi que celle de la forme soluble du récepteur au TNF- $\alpha$  afin de limiter par un autre moyen l'action de ces cytokines pro inflammatoires [57]. L'IL-10 inhibe également la libération de NO et de prostaglandine E2 (PGE2) par la régulation de l'activité de leur enzyme de synthèse iNOS et COX-2 [58]. Enfin, l'IL-10 peut induire l'inhibition de la prolifération microgliale et la réduction de l'astroglie réactive in vivo [59].

### **L'interleukine-4 (IL-4)**

Pour exercer son action biologique, l'IL-4 se fixe sur son récepteur : l'IL-4R. Ce récepteur est présent dans le SNC au niveau des cellules gliales et neuronales de l'hippocampe [60]. Les effets de l'IL-4 ont été difficiles à mettre en évidence et sont encore peu connus. Concernant la réponse inflammatoire, elle est capable de limiter l'action de l'IL-1 $\beta$  en inhibant sa synthèse, ainsi qu'en induisant la synthèse de l'IL-1Ra [61] [62].

## **II-3-d-2 Marqueurs biologique de l'inflammation**

### **II-3-d-2-1 Protéine c réactif:**

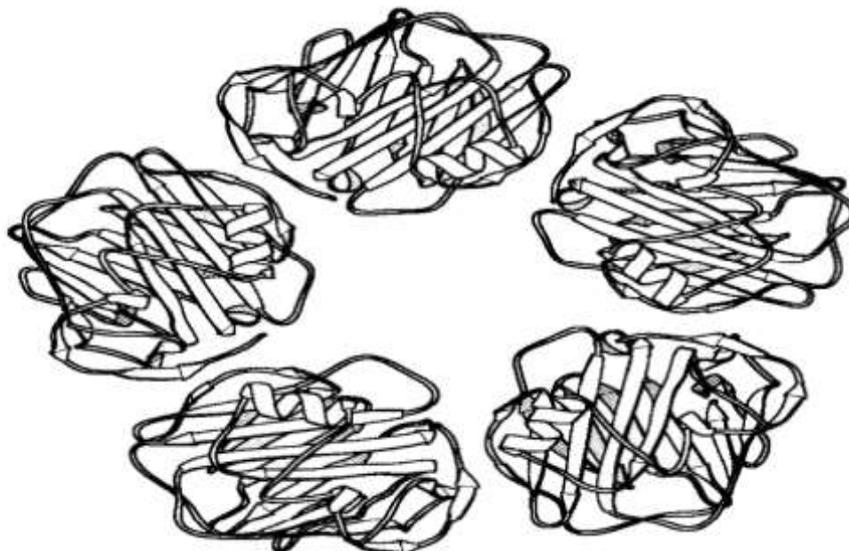
Protéine anormale du sérum sanguin, qui apparaît en cas d'inflammation, de nécrose ou de tumeur. Elle possède la propriété de se combiner avec le polysaccharide C somatique des pneumocoques, d'où son nom. L'abréviation correspondante est CRP, du terme anglais C-réactive protéine. Elle est synthétisée par les hépatocytes à un stade précoce (dès la 6<sup>ième</sup> heure) de la réaction inflammatoire, en réponse à la stimulation de médiateurs sécrétés par les phagocytes tissulaires: le TNF a (Tumor Necrosis Factor) et les interleukines IL 1 et IL 6 [63].

#### **Demi-vie et catabolisme:**

La demi-vie de la CRP chez l'homme est courte : environ 12 heures.  
Son catabolisme n'est pas encore tout à fait connu [64].

#### **-Structure de la Protéine C Réactive:**

La structure cristallographique de la protéine C réactive a été déterminée au rayon X avec une résolution de 3 angströms elle est constituée de cinq sous-unités non covalentes, arrangées de manière symétrique autour d'un pore central.



**Figure 4 : Structure pentamérique de la protéine C réactive (Volanakis 2001)**

### Rôle :

- La CRP joue un rôle dans le système immunitaire, pouvant se fixer sur les immunoglobulines G et pouvant activer le système du complément.
- La CRP est un marqueur précis, sensible et spécifique de la réaction inflammatoire augmentant proportionnellement à son intensité. Elle apparaît dans les six heures suivant l'inflammation aiguë. Son taux augmente est maximal après deux jours et il peut baisser en moins de 6 heures lorsque la source de l'inflammation a été éradiquée [65].
- Sa concentration sanguine est inférieure à 6mg /l. Elle varie cependant selon l'ethnicité.
- Un taux de CRP élevé permet au clinicien d'orienter son diagnostic vers une infection bactérienne, le fait qu'elle ne traverse pas la barrière placentaire lui donne un grand intérêt dans la période néonatale[66].

### II-3-d-2-2 le système complément:

Est un des mécanismes de défense contre les infections les plus anciennes dans l'évolution. Il intervient non seulement dans la destruction des agents infectieux et dans l'élimination des complexes immuns, mais aussi dans le contrôle des réponses inflammatoires et la modulation des réponses immunes spécifiques.

Le système du Complément est un ensemble de protéines sériques (les facteurs du complément) dont l'activation s'effectue par des réactions de protéolyses en cascade. Les facteurs sont numérotés (C1, C3, C5 ...). Une lettre minuscule est éventuellement associée pour décrire le fragment (C3a, C3b) Les fragments libérés ont des effets spécifiques, pour la plupart en rapport avec l'inflammation. Le système est activé par la réaction anticorps-antigène c'est la « voie classique », ou par divers composés provenant en particulier de microorganismes comme les bactéries c'est la « voie alterne »[67].

#### **Le système du complément a trois fonctions de base :**

L'**opsonisation** du pathogène : c'est-à-dire le recouvrement du pathogène. Les protéines du complément se lient à la surface du pathogène et avertissent les cellules du système immunitaire pour qu'elles le reconnaissent à leur tour et le détruisent.

La **formation de pores** : les protéines du système du complément se lient à la membrane des bactéries pour former des pores.

L'**inflammation** : ce système est également capable de créer un «micro-environnement inflammatoire», il peut déclencher l'inflammation, la migration des cellules du système immunitaire et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires[68].

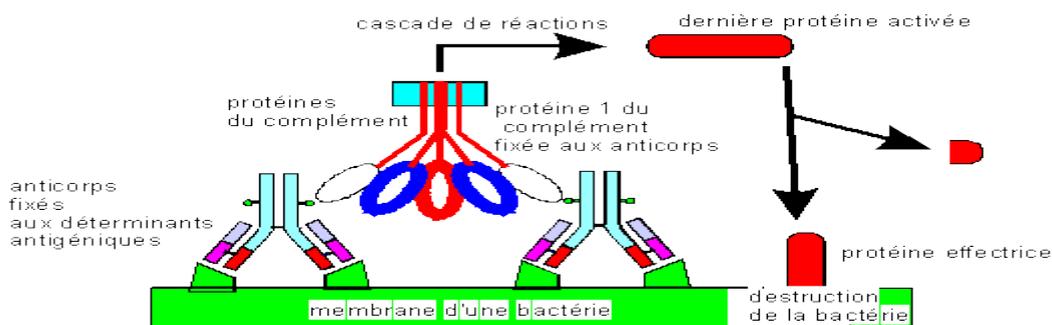


Figure 5 : Fonctions du système compléments (Taylor P 1998 )

### **V.Schizophrénie et inflammation:**

#### **V-1 Relation entre la schizophrénie et le système immunitaire:**

##### **Schizophrénie et auto-immunité**

La schizophrénie est souvent associée à l'auto-immunité. Cette association a été accréditée par les études de plusieurs équipes [69]. Ces études, montrent que lors des infections virales, certains virus présentent des antigènes qui ressemblent aux protéines du cerveau et que par conséquent l'organisme produit des anticorps contre ces protéines. Une autre étude faite au Danemark montre une forte prévalence de neuf maladies auto-immunes (la thyrotoxicose, l'anémie hémolytique acquise, la malabsorption intestinale, la cystite intestinale, l'hépatite chronique active, la pelade, la myosite et la polymyalgie rhumatismale) chez les patients schizophrènes [70].

##### **Altérations des réponses immuno-inflammatoires**

On retrouve dans le trouble psychotique tel que la schizophrénie des anomalies de protéines de la phase aigüe de l'inflammation (dont la CRP) [71][72]. Différentes méta-analyses montrent une élévation de cytokines pro ou anti inflammatoires, dans le sérum comme dans le liquide céphalo-rachidien des patients, faisant suggérer aux auteurs qu'elles puissent être considérées comme marqueur-trait de la maladie [73][74]. Il existe également en périphérie ou au niveau du système nerveux central, des anomalies de différentes cellules du système immunitaire : lymphocytes [75][76] et cellules de la lignée monocyttaire dont la microglie [77][78].

# **MATERILS ET METHODES**

### **III/Matériel et méthodes:**

#### **1/ Population étudié :**

Notre étude a concerné 10 patients de sexe masculin souffrants de schizophrénies (n=10), la tranche d'âge va de 21 ans à 61 ans admis dans le service de psychiatrie CHU BAB EL OUED, répondant tous aux critères diagnostiques de schizophrénie selon le DSM-IV

Ont été exclus l'étude tout patients ayant des antécédents de pathologies inflammatoire et auto immunes.

#### **2/Support des données:**

Les dossiers des malades ont été recensés à partir du registre d'hospitalisation du service et les informations ont été portées sur les fiches d'enquête établies pour les besoins de l'étude dont un exemplaire est porté en annexe n°2.

#### **Variation étudiés:**

**A/Dosage de la CRP.**

**B/Dosage du complément C4.**

#### **3/Méthodes :**

##### **A/Test CRP au latex:**

Test d'agglutination au latex sur lame pour la détermination qualitative et semi-qualitative de la protéine C réactive (CRP) dans le sérum humain.

##### **Principe biologique de la méthode:**

Les particules de crp-latex sont recouvertes d'anticorps anti-crp humain. Le réactif crp latex est standardisé pour détecté des taux de crp dans le sérum au environ de 6mg/l taux considéré comme étant la plus petite concentration ayant une signification clinique .le mélange du réactif latex avec le sérum contenant le crp conduit a une réaction antigène-anticorps qui se traduit par une agglutination facilement visible dans 2 minute

## Réactif et matériel nécessaire:

<b>CRP-latex</b>	- Suspension de particules de polystyrène recouverte d'anticorps anti-crp (origine chèvre ) - Flacon compte-gouttes (1 goutte = 50 µl) -Homogénéiser avant utilisation
<b>Contrôle positif</b>	-sérum humain contenant la crp -Flacon compte-gouttes (1 goutte = 50 µl)
<b>Contrôle négatifs</b>	-sérum humain exempt de crp -Flacon compte-gouttes (1 goutte = 50 µl)
<b>Cartes</b>	-Cartes pour réalisation du test
<b>Agitateurs</b>	-Agitateurs à usage unique pour
<b>Pipette</b>	-a usage unique



Figure 6: matériels nécessaires pour le dosage de la CRP

## Prélèvement, conservation et manipulation des échantillons:

**Prélèvement:** utilisé le sérum prélevé selon les techniques standards de ponction veineuse dans les tubes en verre ou en plastique avec ou sans gel séparateur.

Il faut s'assurer que la coagulation est terminée avant d'effectuer la centrifugation.

**Conservation :** La durée maximale de conservation est de 2 jours à température 2 à 8 C.

## Mode opératoire:

Nous avons procéder a deux tests :

a/Test quantitative

B/Test semi-qualitative

### a/Test qualitative

Déposer successivement sur la carte:

-1 goutte (50  $\mu$ l) du contrôle positif

-1 goutte du contrôle négatif

-1 goutte de sérum à tester.

- Placer à côté de chaque dépôt 1 goutte de Latex anti- CRP bien homogénéisé.

- Mélanger les 2 gouttes à l'aide d'une pipette à usage unique et répartir le mélange sur la totalité de la surface du cercle du test.

- Balancer doucement la lame pendant 2 min et observer l'agglutination dans les cercles de test. Ne pas prolonger l'incubation au-delà de 2min pour éviter le phénomène d'évaporation pouvant conduire à une erreur d'interprétation

-a la fin du test rincer la lame à l'eau déminéralisée et sécher a l'air libre.

### Lecture et interprétation:

Examiner macroscopiquement la présence ou l'absence de visible agglutination immédiatement après le retrait de la lame du dispositif de rotation.

-La présence d'agglutination indique une concentration de CRP égale ou Supérieure à 6 mg / L

-l'absence d'agglutination indique une concentration de crp inferieur a 6mg/l, figure 5



Figure 7: Test CRP au latex

### b/Test semi- quantitative

#### Matériel complémentaire:

-micropipette et tubes à essais

-Chlorure de Sodium ( 9g/l)

### Procédure:

Le test semi-quantitatif peut être effectué selon le même mode opératoire que le test quantitative en réalisant des dilutions du spécimen dans Na Cl 9g/l comme suit:

préparé les dilution dans des tubes a essais .

Dilution	1/2	1/4	1/8	1/16
Na cl 9g/l	100µl	100µl	100µl	100µl
Spécimen	100µl	100µl	100µl	100µl
	→	100µl →	100µl →	100µl →
Transférer sur un cercle de la lame de test				
Spécimen diluer	50 µl	50 µl	50 µl	50 µl
Réactif R1	50 µl	50 µl	50 µl	50 µl
Calculer les résultats selon les formules suivantes :				
6 × N° de la dilution	6 × 2	6 × 4	6 × 8	6 × 16
Résultats: mg/l	12	24	48	96

### Lecture et interprétation:

La concentration de CRP approximative dans l'échantillon du patient est calculé comme suit:

$$6 \times \text{CRP Titre} = \text{mg} / \text{l}$$

*Exemple:* s'il s'agit de la dilution 1/4, le titre est estimé a  $4 \times 6 = 24 \text{mg/l}$ .

### B/Le dosage de la C4

Se dosage est utilisé pour la détermination quantitative du C4 dans le sérum ou le plasma humain a l'aide d'un appareil : analyseur ARCHTECT c Système.

### Principe biologique de la méthode:

Le dosage c4 est un dosage immunoturbidimétrique qui consiste à mesurer l'augmentation de la turbidité de l'échantillon provoquée par la formation de complexes immuns insolubles lors de l'ajout de l'anti corps anti C4 à l'échantillon. L'échantillon contenant le C4 est incubé avec un tampon,(R1) et le blanc échantillon est déterminé avant l'addition de l'anticorps anti -C4 (R2).En présence d'anticorps approprié , la concentration en C4 peut être mesurée en fonction de la turbidité .

### Matériel et réactifs:

#### Réactif:

Le kit de réactif complément c4 contient deux réactifs liquides prêts à l'emploi Conditionnés comme suit :

R1: 3 × 20 ml

R2: 3 × 8 ml

Composants réactifs	Concentration
R1: Polystyrène glycol	30g/l
TRIS	100mmol/l
R2: Antisérum (chèvre)	40pour cent
Anti-complément C4 humain	
TRIS	100mmol/l

R1 et R2 contiennent de l'azide de sodium comme conservateur 0.1%.

### **Préparation des réactifs:**

- les réactifs R1 et R2 sont prêt à l'emploi et peuvent être directement placé dans l'appareil.
- les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption mentionnée. Une fois dans l'appareil, les réactifs ouverts sont stables pendant 90 jours.

### **Prélèvement, et conservation et préparation des échantillons**

Les échantillons de sérum et de plasma sont appropriés pour cette analyse

**Préparation** utilisé le sérum prélevé selon les techniques standards de ponction veineuse dans les tubes en verre ou en plastique avec ou sans gel séparateur.

Il faut s'assurer que la coagulation est terminée avant d'effectuer la centrifugation

**Conservation :** La durée maximal de conservation 2 jours à température 2 à 8 C.

### **Procédure du dosage :**

Les analyseurs de ARCHITECT c System calculent automatiquement la concentration du complément dans chaque échantillon.



**Figure 8 : Analyseur de biochimie automatique / système intégré / avec immuno analyse ARCHITECT c400.**

**Procédure de dilution de l'échantillon :** le système effectuer une dilution au ½ de l'échantillon et corrige automatiquement la concentration en multipliant le résultat obtenus par le facteur de dilution utiliser

**Calibration :** les valeurs de linéarité haute des paramètres de dosage doivent être réglées sur la concentration de la calibration le plus élevé spécifiée sur la fiche des données.

Le calibration est stable pendant environ 57 jours et doit être effectué à chaque changement de numéro de lot de réactifs.

Vérifie la calibration avec au minimum trois niveau de control.

Le multicalibrateur protéine spécifique permet de générer une courbe de calibration multipoints (spline).

Valeurs attendues:

	Limites *(mg/dl)	Limites *(g/l)
1 a 14 ans		
Masculin	14 a 44	0.14 a 0.44
Féminin	13 a 46	0.13 a 0.46
> 14 a 80 ans	15 a 53	0.15 a 0.53
	15 a 57	0.15 a 0.57

Pour convertir les résultats de mg/dl en g/dl, multiplier la valeur mg/dl par 0.01.

## C/Méthodologie statistique:

### C.1 Application du test t de student

C'est un test paramétrique qui repose sur des comparaisons de moyennes.

1-Calculer les moyennes et les écarts types de chacune des séries:

$$\text{Moyenne} = \frac{\sum Xi}{N}$$

$$\text{Ecart type} = \sqrt{\frac{\sum (Xi - \text{moyenne})^2}{N}}$$

2-Calculer la variance total:

$$S = \sqrt{\frac{(N_1 S_1^2 + N_2 S_2^2)}{(N_1 + N_2) - 2}}$$

3-Calculer le t de student:

$$t = \frac{|Moyenne_1 - Moyenne_2|}{S \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}}$$

4-Comparer le t de student au t de la table, avec un degré de liberté ddl= $N_1 + N_2 - 2$

Si t calculer est supérieur au t de la table, il existe une différence significative

Si t calculer est inférieur au t de la table, il n'existe pas de différence significatif

Les probabilités de risque ont été évalué au seuil  $\alpha=0.05$  avec un intervalle de confiance de 95 % et les résultats ont été considérés comme significatifs pour  $p < 0.05$ .

**$P \geq 0.05$  : non significatif**

**$p \leq 0.05$  : significatif**

**$p \leq 0.001$  : très significatif**

**$p \leq 0.0001$ :hautement significative**

# RESULTATS

**Résultats:**

**A/Etude descriptive:**

**1/l'Age**

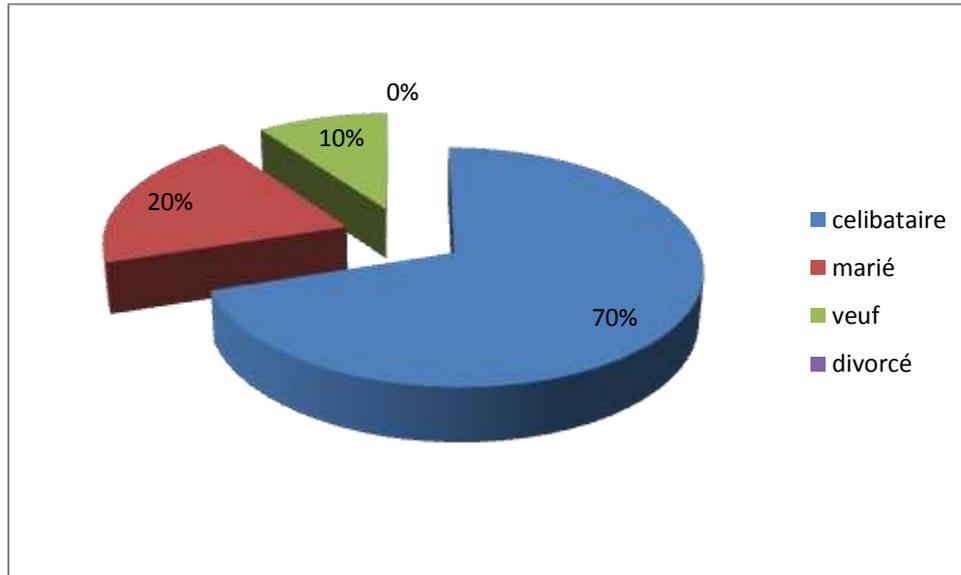
**Tableau 1 : répartition des patients selon l'Age**

- 60% de nos patients ont un âge inférieur à 36 ans et la tranche d'âge 36-45 ans représentent 30 %.

Tranche d'âge	Effectifs	Fréquence
15-25 ans	1	10%
26-35 ans	5	50%
36-45 ans	3	30%
46-60 ans	1	10 %
Total	10	100%

**2/Etat civile**

- Les célibataires sont majoritaires dans notre étude soit 70 %, 20% sont mariés et 10% sont veufs .



**Figure 9 : Répartition des patients selon le statut matrimonial.**

### 3/Profession

- Les malades sans professions sont majoritaire dans notre étude soit 70%. et ceux avec profession représentent 30% des cas.

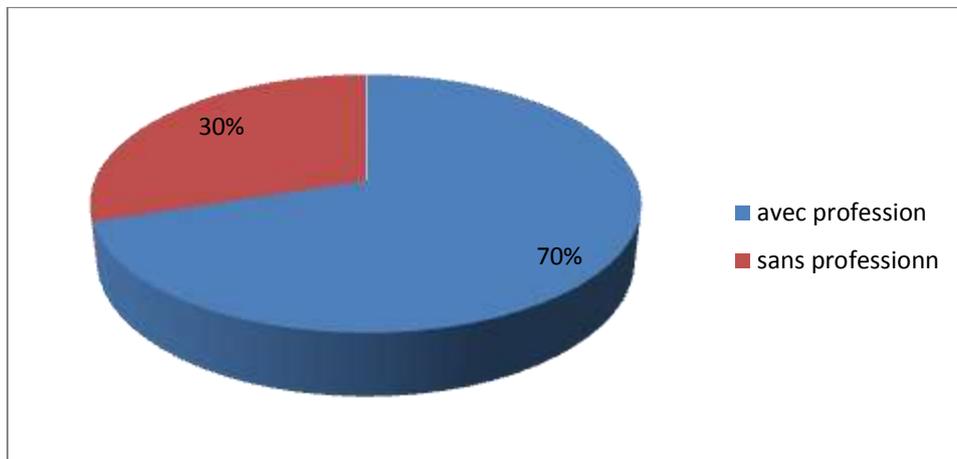


Figure 10: Répartition des patients selon la profession.

### 4/ATCDs psychiatrique personnels

- Près de 86% de nos patients avaient précédemment présenté des troubles psychiatriques non précisés et qui n'avaient pas nécessité une hospitalisation.

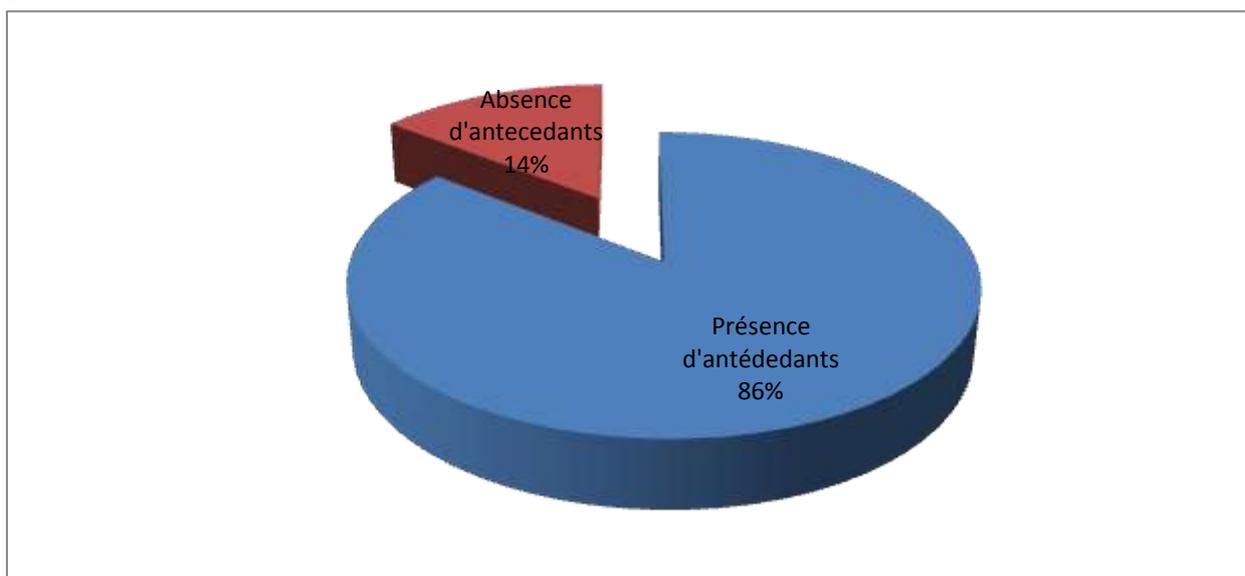
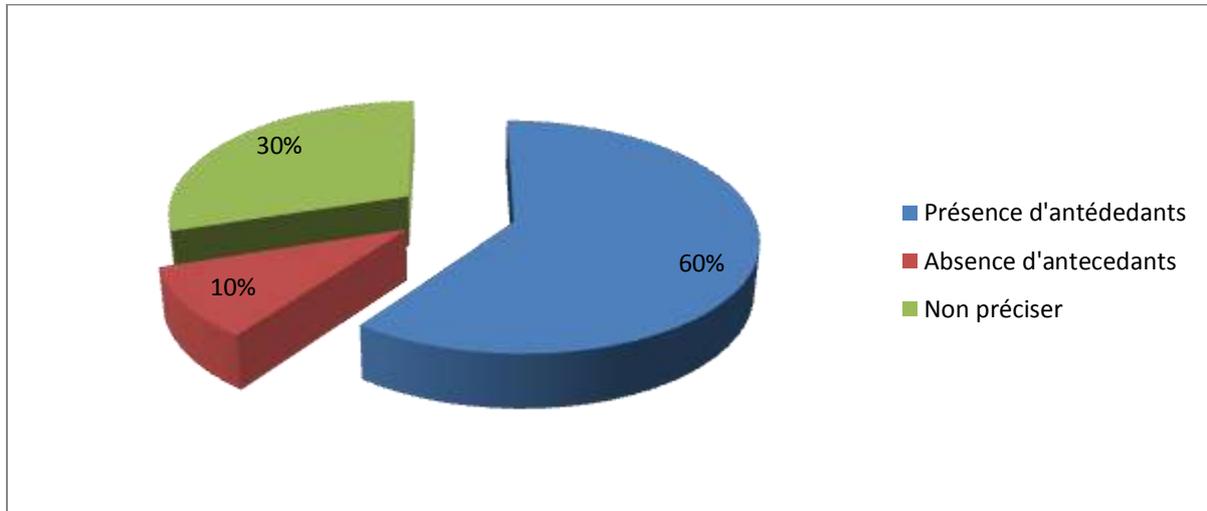


Figure 11 : Répartition des patients selon la présence d'antécédents psychiatriques personnels

**5/ATCDs psychiatrique familiaux :**

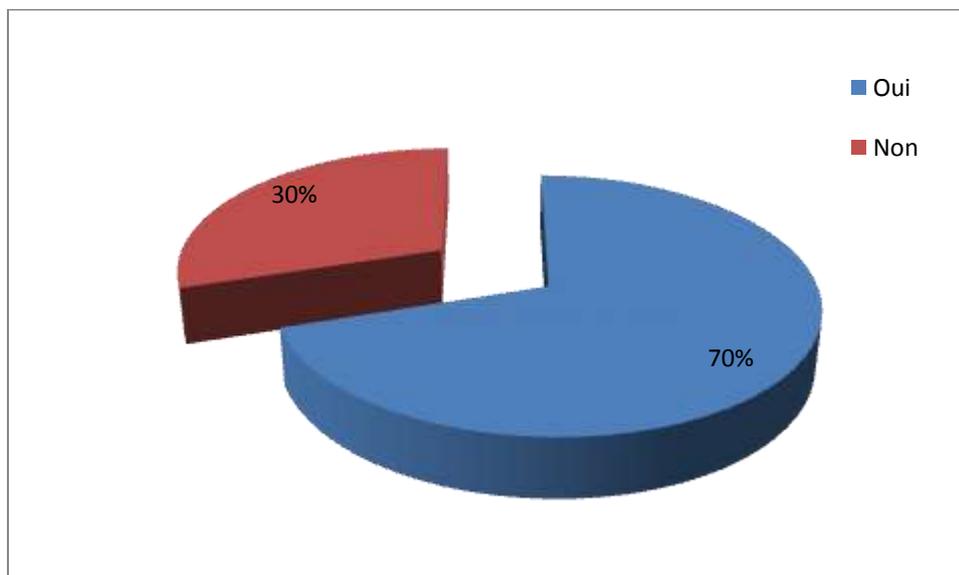
- Parmi les patients pour lesquels la notion d'antécédent familial psychiatrique était spécifiée est de 60%.



**Figure 12: Répartition des patients selon la présence d'antécédents familiaux psychiatrique.**

**6/Habitude exo-toxique :**

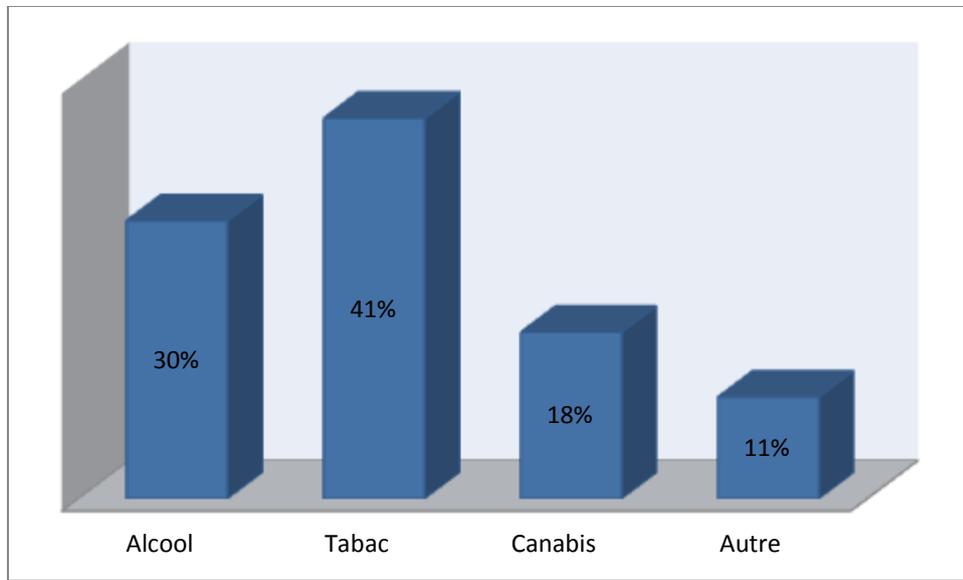
- La notion de prise de toxique était retrouvée chez la majorité de nos patients (70%).



**Figure 13: Répartition des patients selon la notion de prise de toxiques.**

**7/Substances utilisées :**

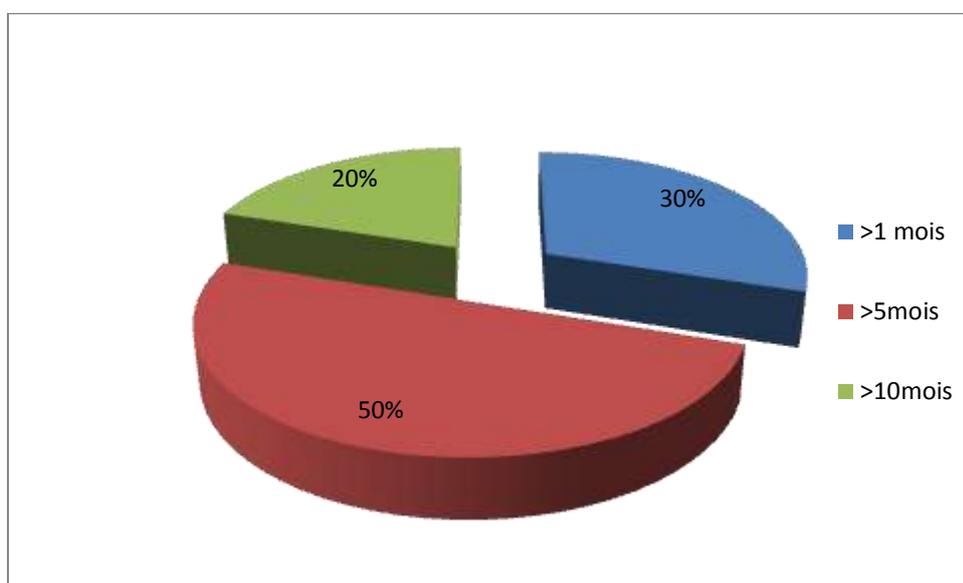
- Près 41% de nos malades fument de la cigarette et 30% boivent de l'alcool et 11% sont des poly toxicomanes à au moins deux toxiques.



**Figure 14 : Répartition des patients selon le type de toxiques consommé.**

**8/Evolution de la maladie :**

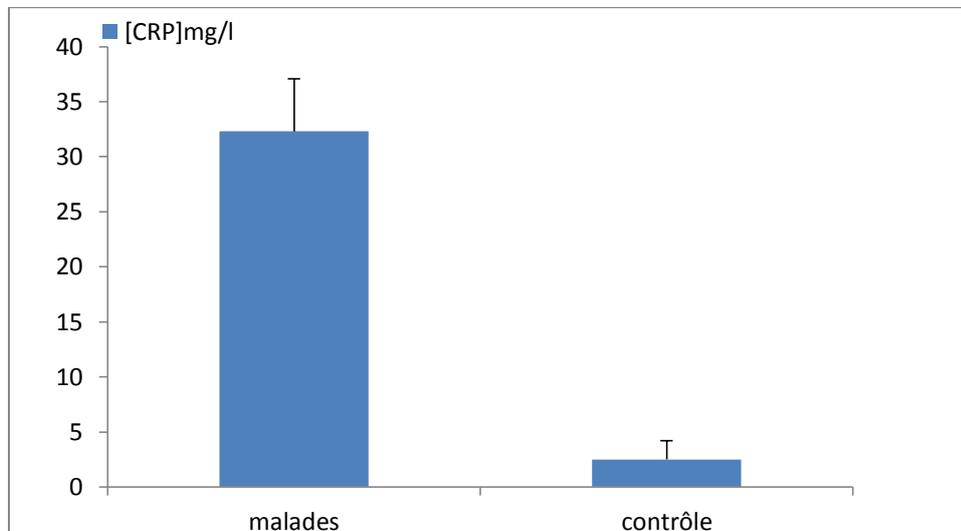
- la durée de l'évolution de la maladie pour la moitié de nos patients (50%) est  $\geq 5$  mois.



**Figure 15 : Répartition des patients selon la durée d'évolution de la maladie**

**B/Etude comparative:**

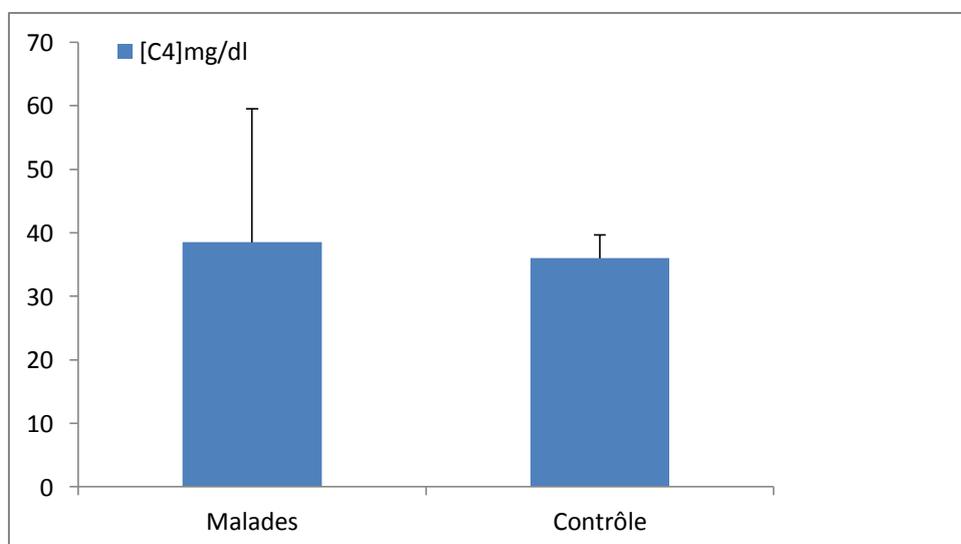
**B1.Comparaison des concentrations de CRP des patients schizophrènes et du groupe contrôle.**



**Figure 16 : concentration de la CRP des patients et du groupe contrôle.**

**Le taux de la CRP est significativement élever chez les patients schizophrènes comparativement au groupe contrôle,  $P \leq 0.05$ .**

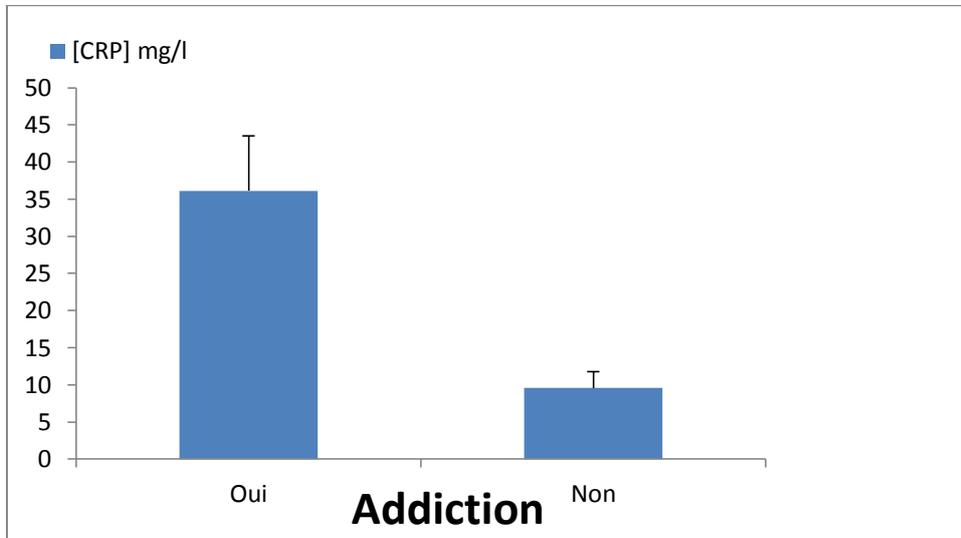
**B2.Comparaison des concentrations de C4 des patients schizophrène et du groupe contrôle :**



**Figure 17 : concentration de la C4 des patients et du groupe contrôle.**

La concentration de la C4 est non significatif chez les patients schizophrènes comparativement au groupe contrôle ( $P \leq 0.05$ ).

**B3/Comparaison des taux de CRP des patients schizophrènes addictifs et non addictifs.**

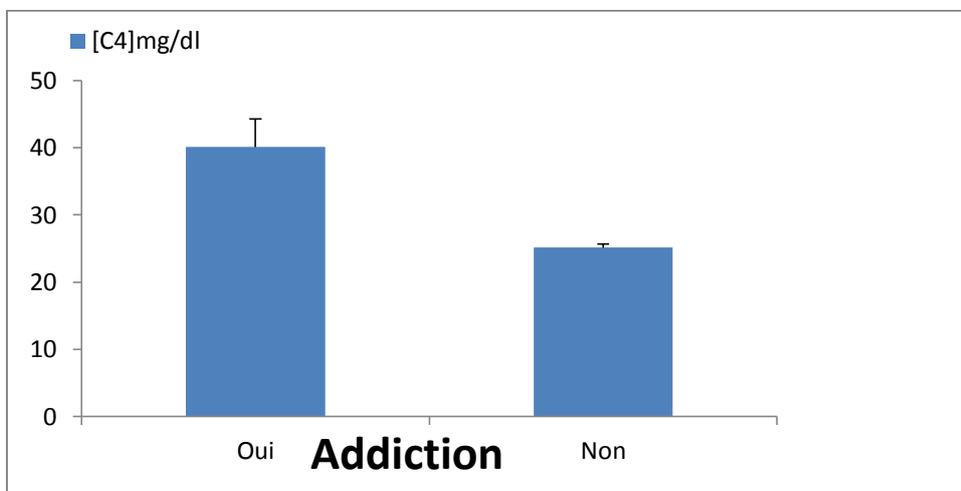


**Figure 18 : Concentration de la CRP des patients addictif et non addictif.**

Les concentrations en CRP sont significativement augmentées chez les patients addictifs comparativement au groupe des patients non addictifs.

$p \leq 0.05$  : significatif

**B4/Comparaison des taux de C4 des patients schizophrènes addictifs et non addictifs**



**Figure 19 : concentration de la C4 des patients addictifs et non addictifs.**

**Les concentrations en C4 sont significativement augmentées chez les patients addictifs comparativement au groupe des patients non addictifs.**

**$p \leq 0.05$  : significatif**

# DISCUSSION

## IV-Discussion :

### 1/Donnés cliniques :

**L'âge** : L'âge moyen de nos patients était de (36.8 ans  $\pm$  3.22 ans) avec des extrêmes de 21 et 61ans. La plupart de nos patients (60%) étaient jeunes, âgés de moins de 36ans ; cela correspond à l'âge de prédilection de survenue de la schizophrénie comme le souligne Baily Y D [77].

La tranche d'âge 26 - 35 ans représente 50%. Kapoune K, au Burkina [78] a trouvé lui aussi une prédominance de la même classe d'âge (26–35ans) avec 51,8%.

Ainsi d'autres chercheurs Hautecouture S, Limosin F ET Rouillon F [79], qui dans leur étude sur l'épidémiologie des troubles schizophréniques en France ont trouvé que 90% des patients traités pour schizophrénie avaient un âge compris entre 15 et 55 ans.

-Halouiani A et al en Tunisie [80], a trouvé dans son étude un âge moyen de 27,82 ans et 65% sont jeunes (moins de 30ans).

**Statut matrimonial** : Dans notre étude les patients, étaient à 70% célibataires ceci est expliquer par le fait que les hommes se marient plus tardivement et développent leurs troubles avant de pouvoir se marier, ce qui réduit encore leur capacité à nouer un lien de mariage.

Cette prédominance des célibataires chez les schizophrènes a été également observée par Yao Yavo P, en Côte d'Ivoire [81] qui a trouvé 66,7% de célibataires dans son étude.

**Antécédents psychiatrique** : Dans notre étude nous avons trouvé que 60 % des sujets ont des antécédents psychiatriques familiaux. Ce constat est conforme à celui de la Fondation des maladies mentales au Canada qui a trouvé que l'enfant naissant voit son risque de développer une schizophrénie augmenté de 10% si un parent de premier degré souffre de la même maladie et de 5% s'il s'agit plutôt de parent de deuxième degré.

**Habitudes exo-toxiques** : 70% de nos patients sont toxicomanes. Cette tendance toxicomaniaque des schizophrènes a été observée par Sauvegat [82] qui dans son étude sur la clinique des troubles du comportement dans les schizophrénies débutantes a trouvé que 47% des schizophrènes ont présenté au cours de leur vie un épisode d'abus ou de dépendance aux toxiques. Selon Sauvegat les liens entre schizophrénie et toxicomanie sont très forts puisque les sujets schizophrènes ont une histoire d'addiction et d'automédication plus fréquentes. Et semblent que Ces toxiques, diminueraient les signes négatifs de l'angoisse et des effets indésirables des neuroleptiques.

### 2/Donnés biologiques

Dans cette étude nous avons révélé des concentrations élevées de CRP chez les patients schizophrènes (32.31  $\pm$  4.79) en comparaison avec celle du groupe contrôle (2.5  $\pm$  1.7) avec ( $p \leq 0.005$ ). Nos résultats corroborent avec ceux des travaux internationaux de deux chercheurs Masatoshi Inoshita [82], Miller B [83] qui confirment le taux de CRP élevé chez les patients atteints de schizophrénie « nous avons démontré des niveaux plus élevés de CRP sérique chez les patients atteints de schizophrénie par rapport aux témoins dans la population japonaise ». Nos résultats suggèrent que la CRP élevée elle-même peut être un facteur de risque causal de la schizophrénie et de conduire à l'hypothèse que l'inflammation est un facteur de risque de la survenue de la schizophrénie.

Nous avons trouvé une concentration non significatif en C4 chez les patients schizophrènes ( $38.5 \pm 3.96$ ) en comparaison avec le groupe contrôle ( $36 \pm 21.06$ ) avec ( $p \geq 0.05$ ). Ces résultats sont contradictoire avec ceux des travaux de Sekar et al qui ont trouvés « une augmentation de l'expression de la protéine C4 chez les personnes souffrants de schizophrénies » [84], et cela est dû au fait que la taille de l'échantillon est réduite ce qui affaiblit la puissance du test et qui rend la différence non significative.

Nous avons fourni une preuve supplémentaire que les niveaux de CRP et C4 sont élevé chez les patients addictifs CRP( $36.11 \pm 7.44$ )/ C4( $40.14 \pm 4.16$ ) en comparaison avec les patients non addictifs ( $9.57 \pm 2.21$ )/ ( $25.13 \pm 0.52$ ) avec un ( $P \leq 0.005$ ) ceci suggère que le taux élevé de CRP dans la schizophrénie s'expliquent en partie par cette habitude exo-toxique, l'abus de l'alcool et le tabagisme qui induisent une réaction inflammatoire qui se traduit par une augmentation des taux circulants de facteurs tels que les leucocytes, le fibrinogène et la C-réactive protéine (CRP) [85].

# CONCLUSION

## **Conclusion et perspectives :**

D'après notre étude nous avons démontré des concentrations plus élevées de CRP sérique et des concentrations non significatifs en C4 sériques chez les patients atteints de schizophrénie par rapport aux témoins. Ce qui explique en partie notre hypothèse et son implication dans la survenu de la schizophrénie. Nos résultats suggèrent que la CRP élevée elle-même peut être un facteur de risque causal de schizophrénie et conduire à l'hypothèse que les médicaments qui réduisent les niveaux de CRP peuvent être utilisés dans la schizophrénie.

Il serait intéressant d'élargir l'effectif par la suggestion de mettre en application cette hypothèse dans études futurs.

# BIBLIOGRAPHIE

[1] **Capdeville d, Ritchie k, Villebrun d, Boulanger jp, 2009**, Durée d'hospitalisation des patients souffrants de schizophrénie : facteur clinique de variations et leurs conséquences. *Encéphale*, 35 : 90-96.

[2] **OMS 2009** :epidemiologie des psychoses delirantes chroniques.  
documentelectronique<http://www.sante.gov.fr/htm/dossier/losp/37psychoses.pdf>.  
consulte le 20-06.

[3] **ludovic d, 2009** ,prédisposition génétique et schizophrénie. *Bio futur*, 2003; 237 : 9-10  
baily d. adolescence et schizophrénie. *L'encéphale*, paris ; 35 :10-19.

[4] **Keks N, MazumdarP , Shields R, 2000**, New developments in schizophrenia .*austfam physician* 29, 129-131, 135-136.

[5] **Carson, M. J, Doose. J,Melchior.B, Schmid.C, 2006**, CNS immunoprivilege: hiding in plain sight. *Immunol Rev* 213, 48-65.

[6] **llorca, P.M, Chéreau-boudet.I, lachaux. b, lançon. C, et al, 2005**, *les troubles psychotiques*. paris :masson.

[7] **Ander heinden w, hafner h, 2000**, the epidemiology of onset and course of schizophrenia .*eur arch psychiatry clin neurosci*.250;292-303.

[8] **ASHE P.C, BERRY M.D, BOUTON A.A, 2001**, Schizophrenia:a neurodegenerative disorder with neurodevelopmental antecedents .*ProgNeuropsychopharmacol Bio Psychaitry* 25 : 691-707.

[9] **MCDONALD C, MURRY R.M, 2000**, Early and late environmental risk factors for schizophrenia .*Brain Res Brain Res Rev* 31: 130-137.

[10] **Geddes JR, Verdoux H, Takei N. 1999**, « schizophrenia and complications of pregnancy.and labor: an individual patient data meta-analysis ».schizophrenia bulletin 25:413-423.

[12] **Paul linkowski, fabricejurysta. 2001**, « la schizophrénie: une maladie aux etiologiesmeconnues de belgique ». Service de psychiatrie, ulbhospitalérasme revue hospitas. be /4/n°247.

[13] **Gourevitch, R., Gourion, D. & Krebs. 2003**, M.-O. Une anomalie du développement. Dossier psychiatrie: la schizophrénie. *Cerveau &Psycho*, 2, 74-76.

[14] **DeLisi LE, Tew W, Xie S, Hoff AL, Sakuma M, Kushner M, et al, 1995**, A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings. *Biol Psychiatry*. Sep 15; 38(6):349-60.

[15] **Job DE, Whalley HC, McConnell S, Glabus M, Johnstone EC, Lawrie SM,2002**, Structural gray matter differences between first-episode schizophrenics and normal controls using voxelbasedmorphometry. *Neuroimage.*; 17(2):880-9.oct.

- [16] **Razi K, Greene KP, Sakuma M, Ge S, Kushner M, DeLisi LE 1999**, Reduction of the parahippocampal gyrus and the hippocampus in patients with chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci.*;174:512–9.
- [17] **Dépatie L, Lal S, 2001** Apomorphine and the dopamine hypothesis of schizophrenia: a dilemma? *J Psychiatr Neurosci.* 26: 203-220.
- [18] **Kapur S, 1998**, A new framework for investigating antipsychotic action in humans: Lessons from PET imaging. *Mol Psychiatry.*3: 135-140.
- [19] **Laruelle M, Abi-Dargham A, 1999**, Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol.* 13: 358-371.
- [20] **Levin ED, See RE, South D ,1998**, Effects of dopamine D1 and D2 receptor antagonists on oral activity in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 34(1):43-8.
- [21] **Ilorca, P.M, Chéreau-boudet.I, Iachaux. b, lançon. C, et al, 2005**, *les troubles psychotiques.* paris :masson.
- [22] **Krebs M.O., Desce J.M., Kemel M.L., Gauchy C., Godeheu G., Cheramy A., Glowinski J. I, 1991**, Glutamatergic control of dopamine release in the rat striatum: evidence for presynaptic NMDA receptors on dopaminergic nerve terminals, *J. Neurochem.* 56: 81–85.
- [23] **Yolken RH, Torrey EF. 2008**, Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Mol Psychiatry.*;13(5):470- 479.mai.
- [24] **Carlsson M., Carlsson A, 1990**, Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia—implications for schizophrenia and Parkinson's disease, *Trends Neurosci.* 13: 272–276.
- [25] **Coyle J.T, 1996**, The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia, *Harv. Rev. Psychiatry* 3:241–253.
- [26] **Deakin J.F, Slater P, Simpson M.D et al, 1989**, Frontal cortical and left temporal glutamatergic dysfunction in schizophrenia, *J. Neurochem.* 52: 1781–1786.
- [27] **Kerwin R.W, 1999**, GluSLIDEamate receptor, microtubule associated proteins and developmental anomaly in schizophrenia: an hypothesis, *Psy- chol. Med.* 23: 547–567.
- [28] **Polimeni J, Reiss JP. 2002**, How shamanism and group selection may reveal the origins of schizophrenia. *Medical Hypothesis*, 58: 244–248.
- [29] **Coyle J.T, 1996**, The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia, *Harv. Rev. Psychiatry* 3:241–253..
- [30] **Kinney GG, Sur C, Burno M, et al, 2003**, The Glycine Transporter Type 1 Inhibitor N-[3-(4'- fluorophenyl)-3-(4'-phenylphenoxy)propyl] sarcosine potentiates NMDA receptor mediated responses in vivo and produces an antipsychotic profile in rodent behavior . *J Neurosci*, 23: 7586-7591.

- [31] Yao yavo p. 2003, aspects épidémiologiques et cliniques des psychoses délirantes aiguës pda (1997-2001) au dhm de l'insp. Thèse de médecine, abidjan,
- [32] Brown AS, oct 2012, Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. *DevNeurobiol.*; 72(10):1272- 1276.
- [34] Édouard Kouassi, 2007, Maladies, traitement et prévention; Santé publique et condition physique, le devoir, No1642 ,19 novembre p. 48-49.
- [35] Laurent, PE, 1988, Induction et régulation de la réaction inflammatoire systémique. *Ann. 30/Biol.Clin.*, 46 : 329–355.
- [36] Rousselet MC, J.M. Vignaud, et al 2005, Inflammation et pathologie inflammatoire, 12, 100-101.
- [37] Delverdier L, Bret I, Raymond J, et al, 1993, La réaction inflammatoire : dynamique et signification biologique. *Prat. Med. Chir. Anim. Comp.*, , 28: 589–603.
- [38] Carlsson M., Carlsson A, 1990, Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia—implications for schizophrenia and Parkinson's disease, *Trends Neurosci.* 13: 272–276.
- [39] Dantzer, R, 2001, Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci* 933, 222-234.
- [40] Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W. & Kelley, K. W, 2008, From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9, 46-56, doi:nrn2297 [pii] 10.1038/nrn2297.
- [41] Vallières, L. & Rivest, S. 1997, Regulation of the genes encoding interleukin-6, its receptor, and gp130 in the rat brain in response to the immune activator lipopolysaccharide and the proinflammatory cytokine interleukin-1beta. *J Neurochem* 69, 1668-1683.
- [42] Lacroix, S., Feinstein, D. & Rivest, S. 1998, The bacterial endotoxin lipopolysaccharide has the ability to target the brain in upregulating its membrane CD14 receptor within specific cellular populations. *Brain Pathol* 8, 625-640.
- [43] Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W. & Kelley, K. W, 2008, From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9, 46-56, doi:nrn2297 [pii] 10.1038/nrn2297.
- [44] Graeber, M. B, Kreutzberg, G. W, 1988, Delayed astrocyte reaction following facial nerve axotomy. *J Neurocytol* 17, 209-220.
- [45] Graeber, M. B., Li, W. & Rodriguez, M. L. Role of microglia in CNS inflammation. *FEBS Lett* 585, 3798-3805, doi:S0014-5793(11)00635-1 [pii].
- [46] Hanisch, U. K. 2002, Microglia as a source and target of cytokines. *Glia* 40, 140-155.

- [47] Streit, W. J., Graeber, M. B. & Kreutzberg, G. W. 1988, Functional plasticity of microglia: a review. *Glia* **1**, 301-307, doi:10.1002/glia.440010502.
- [48] Deakin J.F, Slater P, Simpson M.D et al, 1989, Frontal cortical and left temporal glutamatergic dysfunction in schizophrenia, *J. Neurochem.* 52: 1781–1786.
- [49] Van Dam, A. M. *et al.* 2000, Vagotomy does not inhibit high dose lipopolysaccharide-induced interleukin-1 $\beta$  immunoreactivity in rat brain and pituitary gland. *NeurosciLett* **285**, 169-172.
- [50] Konsman, J. P., Kelley, K. & Dantzer, R, 1999, Temporal and spatial relationships between lipopolysaccharide-induced expression of Fos, interleukin-1 $\beta$  and inducible nitric oxide synthase in rat brain. *Neuroscience* **89**, 535-548.
- [51] Dong, Y. & Benveniste, E. N. 2001, Immune function of astrocytes. *Glia* **36**, 180-190.
- [52] Perry, S. W., Dewhurst, S., Bellizzi, M. J. & Gelbard, H. A. 2002, Tumor necrosis factor- $\alpha$  in normal and diseased brain: Conflicting effects via intraneuronal receptor crosstalk? *J Neurovirol* **8**, 611-624.
- [53] McCoy, M. K. & Tansey, M. G. 2008, TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation* **45-50**.
- [54] Scheller, J. & Rose-John, S. 2006 Interleukin-6 and its receptor: from bench to bedside. *Med Microbiol Immunol* **195**, 173-183.
- [55] Bogdan, C., Vodovotz, Y. & Nathan, C, 1991, Macrophage deactivation by interleukin 10. *J Exp Med* **174**, 1549-1555.
- [56] Del Prete, G. *et al.* 1993, Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J Immunol* **150**, 353-360.
- [57] Cassatella, M., Meda, L., Gasperini, S., Calzetti, F. & Bonora, S, 1994, Interleukin 10 (IL-10) upregulates IL-1 receptor antagonist production from lipopolysaccharide-stimulated human polymorphonuclear leukocytes by delaying mRNA degradation. *J Exp Med* **179**, 1695-1699.
- [58] Bogdan, C. & Nathan, C. 1993, Modulation of macrophage function by transforming growth factor beta, interleukin-4, and interleukin-10. *Ann N Y Acad Sci* **685**, 713-739.
- [59] Balasingam, V. & Yong, V. W, 1996, Attenuation of astroglial reactivity by interleukin-10. *J Neurosci* **16**, 2945-2955.
- [60] Nolan, Y. *et al.* 2005 Role of interleukin-4 in regulation of age-related inflammatory changes in the hippocampus. *J Biol Chem* **280**, 9354-9362.

[61] **Vannier, E., Miller, L. C. & Dinarello, C. A. 1992**, Coordinated antiinflammatory effects of interleukin 4: interleukin 4 suppresses interleukin 1 production but up-regulates gene expression and synthesis of interleukin 1 receptor antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A* **89**, 4076-4080.

[62] **Wong, H. L., Costa, G. L., Lotze, M. T. & Wahl, S. M. 1993**, Interleukin (IL) 4 differentially regulates monocyte IL-1 family gene expression and synthesis in vitro and in vivo. *J Exp Med* **177**, 775-781.

[63] **Black S, Kushner I, Samols D, 2004**, C reactiv protein. *J Biol Chem* **279**(47):48487-90.

[64] **Konsman, J. P., Kelley, K. & Dantzer, R, 1999**, Temporal and spatial relationships between lipopolysaccharide-induced expression of Fos, interleukin-1beta and inducible nitric oxide synthase in rat brain. *Neuroscience* **89**, 535-548.

[65] **Autier J, Miyara M, Buyse S, 2004**, Module 8 : immunopathologie, réaction inflammatoire. item112, editor.Issy-les-Moulineaux: Estem. 192 p.

[66] **Maes M, Delange J, Ranjan R, Meltzer HY, Desnyder R, Cooremans W, et al. 15 janv 1997**, Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res.*; **66**(1):1- 11.

[67] **Sarma JV, Ward PA. The Complement System". Cell Tissue Res. Jan; 343**(1):227-35.

[68] **Krebs M.O., Desce J.M., Kemel M.L., Gauchy C., Godeheu G., Cheramy A., Glowinski J. I, 1991**, Glutamatergic control of dopamine release in the rat striatum: evidence for presynaptic NMDA receptors on dopaminergic nerve terminals, *J. Neurochem.* **56**: 81-85.

[69] **Dépatie L, Lal S, 2001** Apomorphine and the dopamine hypothesis of schizophrenia: a dilemma? *J Psychiatr Neurosci.* **26**: 203-220.

[70] **OMS 2009** : epidemiologie des psychoses delirantes chroniques. documentelectronique <http://www.sante.gov.fr/htm/dossier/losp/37psychoses.pdf>. consulte le 20-06.

[71] **Hepgul N, Pariante M, Dipasquale S, Diforti M, Taylor H, et al, sept 2012**, childhood maltreatment is associated with increased body mass index and increased C - reactive protein levels in first-episode psychosis patients. *Psycholmed.*; **42**(9):1893-1901.

[72] **Maes M, Delange J, Ranjan R, Meltzer HY, Desnyder R, Cooremans W, et al. 15 janv 1997**, Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res.*; **66**(1):1- 11.

[73] **Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor a, Kirkpatrick B, 1 Oct 2011**, Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.*; **70**(7):663- 671.

[74] **Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. 1 juill 2013**, Cytokine Alterations in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of 30 Studies. *Biol Psychiatry.*; **74**(1):15- 25.

[75] **Miller BJ, Gassama B, Sebastian D, Buckley P, Mellor A. 15 mai 2013**, Meta-analysis of lymphocytes in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*.;73(10):993- 999.

[76] **Nikkila H, Müller K, Ahokas A, Miettinen K, Andersson LC, Rimón R, févr 1995** Abnormal distributions of T-lymphocyte subsets in the cerebrospinal fluid of patients with acuteschizophrenia. *SchizophrRes.*; 14(3):215- 221.

[77] **Nikkilâ,HV, Ahokas A, Miettinen K, Rimón R, Andersson LC. 1999** , Accumulation of Macrophages in the CSF of Schizophrenic Patients During Acute Psychotic Episodes. *Am J Psychiatry*. 1 nov;156(11):1725- 1729.

[78] **Drexhage RC, Knijff EM, Padmos RC, 2010**, Heul-Nieuwenhuijzen L van der, Beumer W, Versnel MA, et al. The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*;10(1):59- 76.

[77] **Baily d. 2009** Adolescence et schizophrénie. *L'encéphale*, paris; 35 :10-19 .

[78] **Kapoune k ,2001**, itinéraire thérapeutique de la maladie mentale en afrique : le cas de la schizophrénie au burkinafaso. 53-psy cause 21-25 Document électronique [Http://www.psycause.fr.st](http://www.psycause.fr.st) consulté le 04 – 12.

[79] **Haute couture S, Limosin F et Rouillon F, 2006**, épidémiologie des troubles schizophréniques. *Presse med.*; 35: 461 - 468 .

[80] **Halouani a, maalej m et jarraya a , 2001**, Schizophrénie et hérédité : étude de consanguinité à partir de 40 cas de schizophrénie familiale. *Annales de psychiatrie.*; 16 : 117-133.

[81] **Yao yavo p. 2003**, aspects épidémiologiques et cliniques des psychoses délirantes aiguës pda (1997-2001) au dhm de l'insp. Thèse de médecine, abidjan,

[82] **Inoshita, M. et al.2006**. A significant causal association between C-reactive protein levels and schizophrenia. *Sci. Rep.* **6**, 26105; doi: 10.1038/srep26105 .

[83] **Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor a, Kirkpatrick B, 1 Oct 2011**, Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*.;70(7):663- 671.

[84] **Sekar, A, Bialas, A.de Rivera, H. Davis, A., Hammond, T Ret al .2016**,Schizophreniariskfromcomplex variation of complement component . *Nature*.doi:10.1038/nature1654.).

[85] **Anne sauvaget-oiry, 2006**, Clinique des troubles du comportement dans les schizophrénies débutantes. *Th. Med. Nantes*, 691-707.

# INDEX

# LISTE DES ABBREVIATIONS

**ATCD** : Antécédent

**BHE** : Barrière hémato encéphalique

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CIM-10** : Classification Internationale des Maladies ,10<sup>ème</sup> édition

**CRP**: protéine c réactif

**CSIF**: cytokine synthesis inhibitory factor

**DSM-IV**: Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 4th edition

**IL-1RA** : Antagoniste du Récepteur de l'Interleukine-1

**IL-1 $\beta$** : L'interleukine-1 beta

**IL-2**: Interleukine-2

**IL-4** :Interleukine-4

**IL-6** : Interleukine -6

**IL-10** : Interleukine-10

**NMDA**: N-méthyl-D-aspartique

**OCV**: organes circumventriculaires .

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PG**: prostaglandins

**PAMP** :Pathogen Associated Molecular Patterns

**PPR**: Pattern Recognition Receptor

**SII** : système immunitaire inné

**SNC**: Système Nerveux Central

**TACE**: (matric metalloprotease TNF alpha converting enzyme)

**TNF- $\alpha$**  : tumor necrosis factor alpha

**TNFR** : tumor necrosis factor receptor

## Listes de figures

<b>N° de Figures</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Fig :1</b>	<b>Régions cérébrales principales impliquées dans la schizophrénie (Andreasen ,Paradiso,&amp;O'Leary,1998)</b>	<b>4</b>
<b>Fig :2</b>	<b>Les principales voies dopaminergiques (Stahl S, Essential psychopharmacology ,1996)</b>	<b>5</b>
<b>Fig :3</b>	<b>Schéma de la réaction inflammatoire (Prin et al. 2009)</b>	<b>8</b>
<b>Fig : 4</b>	<b>Structure pentamérique de la protéine C réactive (Volanakis 2001)</b>	<b>11</b>
<b>Fig :5</b>	<b>Fonctions du système compléments (Taylor P 1998 )</b>	<b>12</b>
<b>Fig :6</b>	<b>Matériels nécessaires pour le dosage de la CRP</b>	<b>15</b>
<b>Fig :7</b>	<b>Test Crp au latex</b>	<b>16</b>
<b>Fig :8</b>	<b>Analyseur de biochimie automatique / système intégré / avec immuno analyse ARCHITECT c400.</b>	<b>18</b>
<b>Fig :9</b>	<b>Répartition des patients selon le statut matrimonial.</b>	<b>21</b>
<b>Fig :10</b>	<b>Répartition des patients selon la profession</b>	<b>22</b>
<b>Fig :11</b>	<b>Répartition des patients selon la présence d'antécédents psychiatriques personnels</b>	<b>22</b>
<b>Fig :12</b>	<b>Répartition des patients selon la présence d'antécédents familiaux psychiatrique</b>	<b>23</b>
<b>Fig :13</b>	<b>Répartition des patients selon la notion de prise de toxiques.</b>	<b>23</b>
<b>Fig :14</b>	<b>Répartition des patients selon le type de toxiques consommé.</b>	<b>24</b>
<b>Fig :15</b>	<b>Répartition des patients selon la durée d'évolution de la maladie</b>	<b>24</b>
<b>Fig :16</b>	<b>Concentration de la CRP des patients et du groupe contrôle</b>	<b>25</b>
<b>Fig :17</b>	<b>concentration de la C4 des patients et du groupe contrôle.</b>	<b>25</b>
<b>Fig :18</b>	<b>Concentration de la CRP des patients addictifs et non addictifs</b>	<b>26</b>
<b>Fig :19</b>	<b>concentration de la C4 des patients addictifs et non addictifs.</b>	<b>26</b>

# ANNEXES

## Annexe n°1

### *Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM IV -TR*

**Critère A** : Symptômes caractéristiques : présence de 2 ou plus des manifestations suivantes pendant au moins 1 mois (ou moins en cas de traitement).

- Idées délirantes.
- Hallucinations.
- Discours désorganisé
- Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.
- Symptômes négatifs (émoussement Affectif, alogie, aboulie).

**Critère B.** Dysfonctionnement social.

**Critère C.** Durée > 6 mois (dont critère A > 1 mois).

**Critère D.** Pas de trouble de l'humeur, ni trouble schizo-affectif.

**Critère E.** Pas d'affection médicale générale ni effet iatrogène.

**Critère F.** Pas de trouble envahissant du développement

### **Les Cinq sous types de schizophrénie :**

#### **Schizophrénie paranoïde**

- la forme la plus fréquente
- Au 1er plan : idées délirantes et hallucinations (auditives, cénesthésiques, psychiques, psychomotrices).
- Au 2eme plan : une désorganisation et symptômes négatives

#### **Schizophrénie désorganisée (hébéphrénique):**

- Début précoce (entre 15 et 25 ans),
- Désorganisation et symptômes négatifs au premier plan.
- Pas de délire manifeste (mais il peut être latent quoique toujours pauvre).
- Les affects semblent atteints

.

#### **Schizophrénie Catatonique :**

- Forme assez rare actuellement caractérisée par une prédominance de la discordance comportementale ou psychomotrice.
- Négativisme extrême ou mutisme
- Stupeur : perte de toute initiative motrice, patient replié sur lui-même, absence de réaction aux stimulations.

- activité motrice excessive (apparemment stérile et non influencé par des stimulations extérieurs ).
- échomimie, écholalie.
- Suggestibilité.
- hyper kinésie (décharge motrice parfois élastique, activité motrice sans finalité évidente, stéréotypies, impulsions verbales ou motrices).
- Cinéphilie.

### **Schizophrenie résiduel:**

Ce type se distingue par de longues périodes sans symptômes positives important pendant que d'autre symptômes continuent d'évoluer.

### **Schizophrénie indifférencié:**

répondant aux critères A mai ne répondant pas au critères du types paranoïde , désorganisé , ou catatonique

**Annexe n°2**

**FICHE D'ENQUETE**

**I-Patient:**

**-Nom : Prénom :**

**- Age :**

**- Sexe :**

Masculin / Féminin

**- Statut matrimonial :**

Célibataire / marié (e) / divorcé (e) / veuf (ve)

**- Niveau d'instruction :**

Non scolarisé (e) / Primaire / Secondaire / Supérieur /

**- Profession:**

Non / Oui / laquelle /

**II – DONNEES CLINIQUES :**

**- Motif de la demande d'hospitalisation :**

Agressivité // Agitation / \_\_\_ / Errance / \_\_\_ / Isolement // Insomnie // Attentat à la pudeur / \_\_\_ / Inhibition / \_\_\_ / Refus alimentaire / \_\_\_ / Homicide / \_\_\_ / Echec au traitement traditionnel / \_\_\_ / Délire / / Retrait social // Tentative de viol /

**-Antécédents personnels :**

**- Antécédents médico-chirurgicaux:**

Oui/ / Non/ /

Si oui type d'affection :

**- Antécédents psychiatrique:**

1er contacte : oui/ / Non/ /

1ere hospitalisation oui/ / Non/ /

nombre d'hospitalisation :

**- Antécédents familiaux :**

Père:

Mère;

Fratrie :

Collatéraux :

**-Habitudes toxiques :**

-Sans

-TAF

-TAC

-Cannabis

-Alcool

-Autre

**-Consanguinité:**

Oui

Non

**-Sous types de schizophrénie :**

Paranoïde :

Désorganisé:

Catatonique :

Différencié :

Résiduelle!

**-Histoire de la maladie:**

Age du début :

Nombre hospitalisation:

**-Evolution :**

>1 mois

>5mois

>10mois

**-Bilan biologique:**

Glycémie :

cholestérol:

urée :

fer:

créatinine :

CPR:

Complément:

**9-Bilan psychologique :**

PANS

**Annexe n°3****Tableau des données cliniques, biochimiques de 10 patients**

Patient	Age	diagnostic	sexe	Etat civile	profession	CRP	C4
Patient 1	42 ans	SX paranoïde	M	célib	sans	29.47	35.56
Patient 2	61 ans	Sx paranoïde	M	mariée	Agent de police	45.10	24.51
Patient 3	32 ans	Sx paranoïde	M	célib	sans	77.39	30.14
Patient 4	34ans	SX paranoïde	M	célib	vendeur	25.04	59.20
Patient 5	37ans	Sx paranoïde	M	célib	sans	24.09	38.63
Patient 6	33 ans	Sx paranoïde	M	célib	sans	15.10	55.18
Patient 7	39ans	SX paranoïde	M	célib	sans	23.50	49.15
Patient 8	21ans	Sx paranoïde	M	célib	sans	05.5	24.72
Patient 9	37ans	Sx paranoïde	M	célib	Soudeur/peintre	28.20	30.14
Patient 10	30 ans	Sx paranoïde	M	celib	sans	13.12	47.66

**Tableau récapitulatifs des résultats CRP/C4 du test de student :**

	<b>CRP/SX</b>	<b>CRP contrôle</b>	<b>C4/SX</b>	<b>C4/contrôle</b>
<b>Moyenne/ESM</b>	<b>32.31 ± 4.79</b>	<b>2.5 ± 1.7</b>	<b>44.07</b>	<b>36</b>
<b>Ecart type</b>	<b>15.17</b>	<b>2.5</b>	<b>10.79</b>	<b>21</b>
<b>Variance total</b>	<b>15.21</b>		<b>14.30</b>	
<b>t de student</b>	<b>2.54</b>		<b>0.8</b>	
<b>t de table avec dd=10</b>	<b>2.22</b>		<b>2.22</b>	
<b>Comparaison</b>	<b>2.54 ≥ 2.22</b>		<b>0.8 ≤ 2.22</b>	
<b>P</b>	<b>0.04</b>		<b>0.4</b>	
<b>Significativité</b>	<b>*</b>		<b>non significatif</b>	

**Annexe n°4:****POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE  
PANSS**

NOM: .....

PRENOM: .....

SEXE:.....

AGE:.....

DATE: .....

**CONSIGNES**

Entourer la cotation appropriée à chaque dimension, à la suite de l'entretien clinique spécifique. Se reporter au Manuel de Cotation pour la définition des items, la description des différents degrés et la procédure de cotation

**Echelle positive**

P 1 Idées délirantes.	1 2 3 4 5 6 7
P2 Désorganisation conceptuelle.	1 2 3 4 5 6 7
P 3 Activité hallucinatoire.	1 2 3 4 5 6 7
P 4 Excitation.	1 2 3 4 5 6 7
P 5 Idées de grandeur.	1 2 3 4 5 6 7
P 6 Méfiance/Persécution.	1 2 3 4 5 6 7
P 7 Hostilité.	1 2 3 4 5 6 7

**Echelle négative**

N 1 Emoussement de l'expression des émotions	1 2 3 4 5 6 7
N 2 Retrait affectif.	1 2 3 4 5 6 7
N 3 Mauvais contact.	1 2 3 4 5 6 7
N 4 Repli social passif/apathique.	1 2 3 4 5 6 7
N 5 Difficultés d'abstraction.	1 2 3 4 5 6 7
N 6 Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation.	1 2 3 4 5 6 7
N 7 Pensée stéréotypée.	1 2 3 4 5 6 7

**Echelle psychopathologique générale**

G 1 Préoccupations somatiques.	1 2 3 4 5 6 7
G 2 Anxiété	1 2 3 4 5 6 7
G 3 Sentiments de culpabilité.	1 2 3 4 5 6 7
G 4 Tension	1 2 3 4 5 6 7

G 5 Maniérisme et troubles de la posture.	1 2 3 4 5 6 7
G 6 Dépression.	1 2 3 4 5 6 7
G 7 Ralentissement psychomoteur.	1 2 3 4 5 6 7
G 8 Manque de coopération.	1 2 3 4 5 6 7
G 9 Contenu inhabituel de la pensée.	1 2 3 4 5 6 7
G 10 Désorientation.	1 2 3 4 5 6 7
G 11 Manque d'attention.	1 2 3 4 5 6 7
G 12 Manque de jugement et de prise de conscience de la maladie.	1 2 3 4 5 6 7
G 13 Trouble de la volition.	1 2 3 4 5 6 7
G 14 Mauvais contrôle pulsionnel.	1 2 3 4 5 6 7
G 15 Préoccupation excessive de soi	1 2 3 4 5 6 7
G 16 Evitement social actif.	1 2 3 4 5 6 7



## Résumé

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique chronique caractérisée par une symptomatologie hétérogène et variable d'un patient à l'autre. Notre étude consiste à mettre en évidence une des hypothèses de l'étiologie de la schizophrénie qui est l'inflammation et ceci par le dosage de deux protéines la CRP par test CRP au latex et la protéine C4 par immuno-turbidimétrie. Et du fait de l'importance de cette pathologie et de ses conséquences sur la société nous avons voulu en connaître quelques aspects épidémiologiques et ceci à l'aide des informations qui ont été portées sur des fiches d'enquête. Les malades étaient surtout jeunes, âgés pour la plupart de moins de 36 ans, la plus parts sont célibataires et sans profession (70%) ,86% présentent des antécédents psychiatriques personnels et 60% présentent des antécédents psychiatriques familiaux, la notion de la prise des toxique est retrouvé chez 70% et la durée de l'évolution de la maladie pour la moitié de nos patients (50%) est supérieur à 5 mois. Une méta-analyse a été réalisé dans notre laboratoire a montré des concentration significatifs de la CRP (C protéine réactif) comparer au groupe contrôle ( $P \leq 0.05$ ) et une concentration non significatifs de C4 ( $P \geq 0.05$ ). Ceci suggère l'existence d'un syndrome inflammatoire chez les patients atteints de schizophrénie.

**Mots clés :** Schizophrénie, CRP, C4, immun-turbidimétrie , CRP latex, Inflammation

## Summary

Schizophrenia is a chronic psychiatric condition characterized by symptoms heterogeneous and variable from one patient to another. Our study is to highlight one of the assumptions of the etiology of schizophrenia, which is the inflammation and this by measurement of two proteins by the CRP test CRP latex and protein C4 by immunoturbidimetry. And because of the importance of this disease and its consequences on society we wanted to know some epidemiological aspects and this using information that were brought on survey forms. The patients were mostly young, mostly aged under 36 years, most units are single and without profession (70%), 86% have personal psychiatric history and 60% have a psychiatric history familial, the concept of taking of toxic is found in 70% and the duration of the disease progression for half of our patients (50%) is greater than 5 months. A meta-analysis was performed in our laboratory showed significant concentration of CRP (C reactive protein) compared to the control group ( $p \leq 0.05$ ) and a non-significant concentration of C4 ( $P \geq 0.05$ ). This suggests the existence of an inflammatory syndrome in patients with schizophrenia.

**Keywords:** Schizophrenia, CRP, C4, immune-turbidimetry, latex CRP, Inflammation