REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA

RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES



Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master II

Département : Science de la nature et de la vie

Filière : Biologie

Spécialité : Biologie et pathologie cellulaire.

Préparé par :

OULDTARKI NADJOUA **HAMMIDOUCHE KAHINA**

Thème :

Implication de la neuroinflammation et de la voie Th17 dans le développement de trois maladies : schizophrénie, troubles bipolaires et troubles dépressifs.

Devant le jury composé de:	Grade :		Etablissement
Mr OTMANINE Khaled	**MCB**	**Examinateur**	**Université de Chlef**
Mme dif	**MAA**	**président de jury**	**Université de Médéa**
Mme ABBES Rachida	**MCA**	**Encadrant**	**Université de Médéa**
Mme SADOKI Atika		**Co-Encadrant**	**Université de Médéa**

Année universitaire : 2021-2022

Dédicaces

Je dédie ce mémoire A mes chers parents, pour les encouragements, tendresse, l'affection et le soutien durant mes études : vous étiez toujours là pour m'écouter, me sourire, me réconforter et m'encourager dans les moments de doute.

Que dieu vous bénisse et vous accorde une longue vie pleine de sante et de bonheur.

A mon mari mohamed, qu'il m'a toujours encouragé et aidé. A mes sœurs et mes frères.

A mes amies. A ma binôme Kahina qui ma toujours apporté soutien et consolation dans le besoin.

Sans oublier tous les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du secondaire ou de L'enseignement supérieur.

.

Nadjoua

Dédicaces

Je dédie ce travail, A celle qui m'a transmis la vie, l'amour, le courage, à toi chère maman,toutes mes joies, mon amour et ma reconnaissance. Tes prières m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études que dieu te garde pour moi Inchalah, Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation. Mon père, Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. A mes frères chéries (Imad Eddine et houari) Je vous dédie ce travail avec tous mes voeux de bonheur, de santé et de réussite. A ma binôme Nadjwa qui ma toujours apporté soutien et consolation dans le besoin. A mon encadreur Mm Abbes Rachida Sans oublier mes camarades de classe Master 2 BPC.

.

Kahina

Remerciements

Nous remercions **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné la force, le courage et la volonté ainsi que la patience pour bien mener ce travail.

Nous exprimons nos profonds remerciements et notre vive connaissance à **Mme Abbes Rachida**, maître de conférences de l'université de YAHIA FARES, pour avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique.

Pour l'inspiration, et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour. Ce fut un immense plaisir de travailler avec vous Madame.

Un remerciement particulier est adressé à **Mr.Othmanin khaled** Maître de Conférences A l'université de Médéa, pour nous avoir fait l'honneur d'examiner ce mémoire. Veuillez trouver ici, Monsieur, l'expression de nos plus profonds respects et notre entière reconnaissance.

Nous tenons à remercier, **Mme. DIF**, Maître de Conférences à l'université de Médéa, pour le grand honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury de ce travail.

Á notre Co-encadrant **Dr.Sadoki Atika**, Nous la remercions vivement pour son aide pratique au cours de cette recherche, ainsi que ses conseils en or.

Nous remercions tous les membres de service psychiatrique de **DRID HOCINE** d'alger pour leurs gentillesses, leurs accueils et leurs aides, et surtout les patients qui ont donné leur sang pour notre travail.

Nous adressons nos sincères remerciements au **Professeur Nedjari Mohamed** Chef service de psychiatrie **DRID HOCINE**, pour l'intérêt et le temps qu'il nous a accordé, Nous n'oublions pas nos parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience.

Nos remerciements s'adressent aussi à tous nos amies et nos familles.

Enfin, Nous remercions tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce mémoire. Merci à tous et à toutes.

Résumé :

Le but de ce mémoire est de réaliser une étude bibliographique sur l'implication de la neuroinflammation et de la voie Th17 dans le développement de troubles schizophrénique ,Analyser la réalité épidémiologique de la schizophrénie chez les patients ayant hospitalisés dans les différents services psychiatriques de Drid Houcine d' Alger .sur une période de 03 mois.

24 patients schizophrènes ont été colligés dans notre étude. Le profil des malades qui ressort au terme de cette étude est le suivant : sur le plan sociodémographique, ils sont surtout jeunes, âgés pour la plupart de moins de 45 ans. Ils sont majoritairement de sexe masculin (60%), et le sexe féminin (40 %).Les antécédents familiaux de troubles psychiatriques sont retrouvés chez 7 individus schizophrènes, et il ya 13 individus schizophrènes toxicomanes (donc presque la moitié de la population de notre étude). Sur le plan biologique, On a expliquer la relation entre inflammation et la schizophrénie par une étude comparatif entre les 2 groupe (groupe schizophrène et groupe témoins sains) par le dosage de la CRP. et on a trouvé que la CRP est plus fréquemment élevée chez le group schizophrène par rapport le groupe sain, et le dosage de la VS, qu'indique que la VS reste élevée chez les patients schizophrènes comparés aux personnes saines.

Mot clés :

Schizophrénie, neuroinflammation ,CRP,VS

Abstract :

The purpose of this thesis is to carry out a bibliographic study on the involvement of neuroinflammation and the Th17 pathway in the development of schizophrenic disorders.

Analyze the epidemiological reality of schizophrenia in patients hospitilized in the various psychiatric services of Drid Houcine in Algiers over a period of 03 months.24 schizophrenic patients were collected in our study. The profile of the patients that emerges at the end of this study is as follows: socio-demographically, they are above all young, most of them under 45 years old. They are predominantly male (60%) and female (40%). Family history of psychiatric disorders is found in 7 schizophrenic individuals, and there are 13 drug-addicted schizophrenic individuals (therefore almost half of the population of our study). Biologically, the relationship between inflammation and schizophrenia has been explained by a comparative study between the 2 groups (schizophrenic group and healthy control group) by measuring CRP. and it was found that the CRP is more frequently elevated in the schizophrenic group compared to the healthy group, and the ESR assay, which indicates that the ESR remains elevated in schizophrenic patients compared to healthy people.

Keywords :

Schizophrenia, neuroinflammation, CRP, VS.

الغرض من هذه الأطروحة هو إجراء دراسة ببليوغرافية حول تورط الالتهاب العصبي ومسار Th17 في تطور الاضطرابات الفصامية، تحليل الواقع الوبائي لمرض انفصام الشخصية لدى مرضى العداء في مختلف خدمات الطب النفسي لدريد حسين في الجزائر العاصمة على مدى فترة 3 أشهر..

تم جمع 24 مريضًا مصابًا بالفصام في دراستنا. الملف الشخصي للمرضى الذي ظهر في نهاية هذه الدراسة هو كما يلي: من الناحية الاجتماعية والديموغرافية ، هم قبل كل شيء من الشباب ، ومعظمهم دون سن 45. هم في الغالب من الذكور (60 ٪) والإناث (40 ٪). تم العثور على تاريخ عائلي للاضطرابات النفسية في 7 أفراد مصابين بالفصام ، وهناك 13 فردًا مصابًا بالفصام مدمنًا على المخدرات (لذلك ما يقرب من نصف سكان دراستنا). بيولوجيًا ، تم تفسير العلاقة بين الالتهاب والفصام من خلال دراسة مقارنة بين المجموعتين CRP. ووجد أن بروتين سي التفاعلي يرتفع بشكل متكرر (مجموعة الفصام ومجموعة التحكم الصحية) عن طريق قياس ESR ، مما يشير إلى أن ESR في المجموعة المصابة بالفصام مقارنة بالمجموعة السليمة ، ومقايسة لا يزال مرتفعًا في مرضى الفصام. مقارنة بالأشخاص الأصحاء

كلمات مفاتيح:

الفصام ، التهاب الأعصاب ,CRP, VS

Table des matières

Remarque **x**

Abreviation **xii**

Liste des figures **xiv**

Introduction **1**

Synthese bibliographique **4**

I Schizophrénie **5**

I.1 Définition : 6

I.2 Symptômes de la schizophrénie : 6

I.2.1 Symptômes positifs : 6

I.2.2 Symptômes négatifs : 7

I.2.3 Symptômes cognitifs : 7

I.3 Formes de la schizophrénie : 7

I.3.1 Forme paranoïde : 8

I.3.2 Forme indifférenciée : 8

I.3.3 Forme désorganisée : 8

I.3.4 Forme résiduelle : 8

I.4 Epidémiologie : 8

I.5 Etiologie : 9

I.5.1 Hypothèse génétique : 9

I.5.2 Hypothèse neurobiochimique : 9

I.5.3 Hypothèse neurodéveloppementale : 9

I.5.4 Hypothèse environnementale : 9

I.6 Données neuro-anatomique : 10

I.6.1 Implication de l'hippocampe dans la schizophrénie : 10
I.6.2 Anomalies hippocampiques associées à la schizophrénie : 10

II Apoptose et schizophrénie **12**
II.1 Hypothèse d'implication de L'apoptose dans la schizophrénie : 13
II.2 Mécanisme de l'apoptose : 13
II.3 Voies de l'apoptose : 13
II.3.1 **Voie extrinsèque (voie de récepteur de mort) :** 13
II.3.2 **Voie intrinsèque(voie mitochondriale)** 14

III Immunité et schizophrénie **16**
III.1 Le système immunitaire : 17
III.2 Le système nerveux : 17
III.2.1 Le système nerveux central (SNC) : 17
III.2.2 Le système nerveux périphérique (SNP) : 18
III.2.3 Le système nerveux autonome : 20
III.3 Le système nerveux chez l'individu sain vs individu schizophrène : 20
III.4 Communication entre le système immunitaire et le système nerveux : . . . 22
III.5 L'inflammation et la schizophrénie : 22
III.5.1 Activité immunitaire des cellules de système nerveux central dans la schizophrénie : 22
III.5.2 Modulation du réseau des cytokines inflammatoire : 23
III.5.2.1 Les cytokines : messagers chimiques du système immunitaire 23
III.5.2.2 profil d'expression des cytokines dans la schizophrénie : . 24
III.5.2.3 Les interleukines : 25
III.6 Les implications thérapeutiques : 28
III.6.1 Les anti-inflammatoire non stéroïdiens : 28
III.6.2 Autres traitements immunitaires : 29

IV Partie pratique **30**
IV.1 Problématique : 31
IV.2 Objectifs : 31
IV.2.1 Objectif général : 31
IV.2.2 Objectif spécifiques : 31

IV.3 Matériels et méthodes : 31
IV.3.1 Méthodologie : 31
IV.3.1.1 Type de l'étude : 31
IV.3.2 Population d'étude : 32
IV.3.2.1 Critères d'inclusion : 32
IV.3.2.2 Critères d'exclusion : 32
IV.3.3 Recueil des donnés : 32
IV.3.4 Exploration biologique : 33
IV.3.4.1 les protéines c réactive(CRP) : 33
IV.3.4.2 la vitesse de sédimentation (VS) : 33
IV.3.5 Tests statistiques : 34
IV.4 Résultats de l'étude : 35
IV.4.1 CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS : 35
IV.4.1.1 Répartition des patients selon l'âge : 35
IV.4.1.2 Répartition des patients selon le sexe : 35
IV.4.1.3 Répartition des patients selon les antécédents familiaux : 36
IV.4.1.4 Répartition des patients selon la consommation des drogues (toxicomanes) : 37
IV.4.2 Les paramètres inflammatoires : 38
IV.4.2.1 La CRP : 38
IV.4.2.2 La VS : 39
IV.5 Discussion : 40
IV.5.1 Discussion des donnés sociodémographique : 40
IV.5.1.1 Selon l'âge : 40
IV.5.1.2 Selon le sexe : 40
IV.5.1.3 Les antécédents familiaux : 41
IV.5.1.4 Consommation de drogue : 41
IV.5.2 Discussion des profiles inflammatoire : 42
IV.5.2.1 La CRP : 42
IV.5.2.2 La VS : 42

Conclusion générale **44**

Bibliographie **46**

Remarque

A cause du temps limité et surtout difficultés d'accès aux registres des patients aux niveaux des hôpitaux psychiatrique. Le travail présenté dans ce mémoire concerne finalement une seule pathologie qui est la schizophrénie, nous n'avons pas pu réaliser une étude similaire sur les personnes atteints de troubles bipolaires et dépressifs.

Abreviation

APAF1	**A**poptotic **P**eptidase **A**ctivating **F**actor 1 .
ATP	adenosine triphosphate.
Bcl-2	**B**-cell lymphoma 2.
BHE	**B**arrière **H**émato **E**ncéphalique.
SNC	**S**ystème **N**erveux **C**entral.
SNP	**S**ystème **N**erveux **P**ériphérique.
CCL20	**C**hemokine **C-C** motif **L**igand 20.
CCR6	**C-C**motif **C**hemokine **R**eceptor 6.
COMT	**C**atechol-**O**-**M**ethyl**T**ransferase.
Cox1	**C**yclooxygenase 1.
Cox2	**C**yclooxygenase 2.
CRP	**P**rotéine **C** **R**éactive.
CSF	**C**olony **S** timulating **F**actor.
DISC1	**D**isrupted **I**n **SC**hizophrenia 1.
DTNBP1	**D**ystrobrevin **B** inding **P**rotein.
FADD	**F**as **A**ssociated Via **D**eath **D**omain .

FAS tumor necrosis factor receptor.

G72 **T**he D-amino acid oxidase activator.

GABA Gamma aminobutyric acid.

GRM3 **G**lutamate **M**etabotropic **R**eceptor 3.

IFN Interferon .

IL Interleukine .

LSD **L**ysergic acid diethylamide.

NMDA **N**-methyl-D-aspartate.

NRG1 **N**eureglun.

OGT O-linked N-acetylglucosaminyltransferase.

PCP **P**hencyclidine.

RGS4 **R**egulator of **G** Protein **S**ignaling 4.

TGF 1 **T**ransforming **G**rowth **F**actor .

TNF **T**umor **N** ecrosis **F**actors.

VS **V**itesse de **S**édimentation.

Liste des Figures

I.1 L'anatomie de l'hippocampe 10

II.1 Les deux grandes voies apoptotiques (extrinsèque et intrinsèque)[1] 15

III.1 Anatomie du système nerveux[2] 19
III.2 Anomalies du cortex cérébral chez un individu schizophrène.[3] 21
III.3 Dysfonctionnement des synapses chez un individu schizophrène.[3] 21
III.4 Marqueurs des réponses Th1/Th2 dans la schizophrénie[4] 25
III.5 Les différentes sous population de lymphocyte T et leurs fonctions en induisant l'inflammation.[5] 26
III.6 Résumé des rôles fonctionnels des cellules Th17 en physiologie et physiopathologie.[6] 28
III.7 Modèle hypothétique résumant les aspects de l'immunopathogenèse médiée par la voie Th17 de la schizophrénie[7]. 28

IV.1 diagramme qui représente la répartition des patients selon l'âge 35
IV.2 diagramme qui représente la répartition des patients selon le sexe 36
IV.3 diagramme qui représente la répartition des patients selon les antécédents familiaux 37
IV.4 diagramme qui représente la répartition des patients selon la consommation des drogues 38
IV.5 diagramme qui représente la répartition en fonction de taux de CRP dans les deux groupes d'étude 39
IV.6 diagramme qui représente la répartition en fonction de taux de VS dans les deux groupe d'étude 39

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La schizophrénie, décrite il y a plus de 100 ans, demeure encore l'un des troubles les plus mystérieux de la psychiatrie. C'est un problème de publique qui compte parmi les plus coûteux en termes de souffrance pour le malade et ses proches et de coût pour la société. [8]

C'est une affection psychiatrique fréquente, généralement sévère, hétérogène, d'évolution prolongée et invalidante, appartenant au groupe des psychoses chroniques, avec une symptomatologie variable d'un patient à l'autre[9] .

Des progrès ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes de cette pathologie : des chercheurs ont établi de manière certaine un lien entre le système immunitaire, le cerveau et la schizophrénie[9].

En effet les patients atteints de schizophrénie présentent des perturbations majeures du système immunitaire au niveau central et périphérique. Les études post-mortem de cerveaux de patients schizophrènes retrouvent, par exemple, une élévation des marqueurs inflammatoires ainsi que l'activation des cellules microgliales, qui constituent l'essentiel des cellules immunitaires du système nerveux central [10].

En périphérie, de très nombreuses études et méta-analyses ont montré que la schizophrénie était associée à des taux plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires élevés à tous les stades de la maladie.

Les patients à haut risque de schizophrénie ont des concentrations d'IL6 plus élevées que chez les contrôles [11].

Par ailleurs des études montrent que chez des patients avec un premier épisode psychotique ainsi que chez les patients présentant des rechutes, une augmentation des cytokines pro-inflammatoires telles que, l'IL1B, le TNF alpha mais aussi une diminution de la cytokine anti-inflammatoire IL10 [12, 13]

Les cytokines reviennent à des taux normaux après la rémission des symptômes soulignant ainsi que l'inflammation est corrélée positivement avec la genèse des symptômes psychotiques [12].

Ces données suggèrent que les signatures cytokinique pourraient constituer des bio-marqueurs diagnostiques, pronostiques, soulignant également l'intérêt d'approches thérapeutiques associant l'administration précoce d'une thérapie anti-inflammatoire adaptée, ciblant les cytokines hyper exprimées chez les patients en prévention d'une forme sévère de troubles psychiatriques.

Ce mémoire fait l'objet de : i) une étude bibliographiquesur l'implication de la neuroinflammation et de la voie Th17 dans le développement de troubles schizophrénique.

Et ii) une étude expérimentale pour vérifier le taux de la protéine C –réactive (CRP) et la vitesse de sédimentation (VS) principaux marqueurs de l'inflammation, partant du principe que la CRP est majoritairement synthétisée par les hépatocytes sous l'influence de la cytokine proinflamatoirel'IL-6.

• L'intérêt d'étudier Th17 :

En effet Th17 sont issues de la différenciation des CD4 sous l'influence de l'expression élevée de IL6, les cellules Th17 peuvent perturber la barrière hémato-encéphalique, infiltrer le système nerveux central et, avec d'autres cytokines et la microglie, entraîner une neuroprogression par neuroinflammation dans la schizophrénie.[14]

• L'intérêt de vérifier le taux CRP /VS dans le sang :

Au-delà de la confirmation de l'existence d'une corrélation entre inflammation et déclin cognitif dans la schizophrénie, cette étude pourrait modifier la prise en charge des malades schizophrènes. Actuellement, les recommandations se focalisaient essentiellement sur le bilan lipidique et endocrinologique, car ces patients sont des sujets à risque cardiovasculaire. Un dosage systématique de la CRP et VS semble recommandé, et lorsqu'elle est anormale, un bilan cognitif poussé devrait être prescrit.

Ce mémoire est devisé en quatre chapitres le premier présente des généralités sur la schizoprenie (symptômes et formes...) le second décrit la relation entre l'apoptose et la schizophrénie, le troisième chapitre explique les mécanismes moléculaire par les quels le système immunitaire, et l'inflammation participent à l'évolution de la schizophrénie. Le quatrième chapitre présente les résultats et la discussion quant à l'étude épidémiologique et les valeurs CRP/VS et enfin une conclusion générale.

SYNTHESE BIBLIOGRA-PHIQUE

CHAPITRE I

SCHIZOPHRÉNIE

I.1 Définition :

Le mot schizophrénie (du grec skhizein, qui signifie scission, et phren, qui signifie esprit) a été proposé par Eugen Bleuler en 1911. [15]

La schizophrénie est un syndrome physiopathologique plurifactoriel complexe, débutant souvent à l'adolescence (parfois même avant) ou chez le jeune adulte et évoluant vers une « dissociation » progressive de la personnalité. Cliniciens et chercheurs en ignorent le trouble cognitif principal, mais s'accordent sur la description de ses symptômes psychotiques, classés aujourd'hui en deux catégories : les symptômes dits " positifs ", ou " productifs " marqués par des comportements influencés, les symptômes dits " négatifs " ou " déficitaires " marqués par des comportements passifs.[15]

La maladie se déclare souvent lentement. Au début, elle se manifeste par une difficulté à se relaxer, à se concentrer ou à trouver le sommeil. Progressivement, les patients fuient leurs amis, négligent leur apparence physique ; leur discours se dégrade, des perceptions inhabituelles surviennent, finalement, il ne leur devient plus possible, par exemple, de poursuivre des études. Une fois déclaré, le syndrome est installé pour la vie et devient chronique, avec récurrence d'épisodes aigus nécessitant une prise en charge d'urgence (hospitalisation).[16]

I.2 Symptômes de la schizophrénie :

I.2.1 Symptômes positifs :

• Sont les symptômes associés à l'excès ou à la distorsion des fonctions normales. Parmi les symptômes positifs, on peut mentionner : le délire, les hallucinations, la pensée et le comportement désorganisés ;

• Le **délire** correspond aux croyances erronées (par ex. se croire suivi, penser qu'un message lu ou vu est directement dirigé vers soi-même, penser que les autres peuvent lire ses pensées et les contrôler) ; [17]

• Les **hallucinations** correspondent au fait d'entendre, de voir, de ressentir, ou de goûter des choses qui n'existent pas.Dans la schizophrénie, les hallucinations de type auditif sont les plus courantes (entendre des voix) ;[17]

• La **désorganisation** de la pensée peut entraîner un changement de sujet rapide lors de la conversation ou un manque total de sens dans le discours. Cette désorganisation peut aussi causer un comportement inapproprié comme de l'agitation, une mauvaise

hygiène et un trouble des sentiments (par ex. l'incapacité d'avoir des émotions ou une soudaine poussée de sentiments inappropriés, ou encore de la difficulté à exprimer ses sentiments).[17]

I.2.2 Symptômes négatifs :

Les symptômes négatifs, plus difficiles à déceler, traduisent des pertes de fonctions normales, une dégradation des aptitudes habituelles. Les plus fréquents sont :

- Difficulté à communiquer.
- Difficulté à ressentir du plaisir.
- Manque d'énergie et de motivation.
- Pauvreté de la pensée.
- Retrait social (isolement).
- Diminution dans l'expression des émotions (affect émoussé)[18].

La personne peut devenir très peu portée à s'exprimer spontanément, une conséquence du ralentissement général de la pensée, voire même d'une absence d'idées. Les difficultés à converser se manifestent par une pauvreté du discours, des réponses évasives et brèves, des interruptions subites de la conversation ou une augmentation du délai de réponse à une question. [18]

I.2.3 Symptômes cognitifs :

Il s'agit des troubles de la mémoire, des troubles attentionnels et des troubles du fonctionnement exécutif (le patient a du mal à adapter son comportement à une situation imprévue ou à planifier ses actes, il adopte des attitudes sans but précis).

La pensée est désorganisée et le discours perd de son intelligibilité (le malade peut dire des choses incohérentes ou utiliser des termes étranges). [19]

I.3 Formes de la schizophrénie :

On distingue quatre formes de schizophrénie : paranoïde, indifférenciée, désorganisée et catatonique. Ces formes de schizophrénie ne sont pas des catégories figées, puisqu'il est possible qu'un même malade passe d'une forme à l'autre et exprime sa maladie différemment selon les périodes. [20]

I.3.1 Forme paranoïde :

Il s'agit de la forme la plus fréquente. La schizophrénie est dite paranoïde lorsque les symptômes positifs sont au premier plan. L'évolution est épisodique et dans laquelle les périodes inter critiques sont émaillées de symptômes résiduels ou asymptomatiques. [20]

I.3.2 Forme indifférenciée :

correspond aux individus qui ont des symptômes significatifs de schizophrénie, mais ne remplissent pas les symptômes associés aux sous-types de schizophrénie paranoïaque, désorganisée ou catatonique. [15]

I.3.3 Forme désorganisée :

Elle survient à l'adolescence, caractérisée par une prédominance de la désorganisation, des troubles des affects, du comportement et du caractère. Les symptômes positifs, s'ils sont présents, sont frustres. L'évolution est subaiguë, sa rémission complète est rare [20]

I.3.4 Forme résiduelle :

La schizophrénie résiduelle est une forme évolutive de la maladie, qui se développe après une phase paranoïde, catatonique ou indifférenciée et se caractérise par une symptomatologie peu intense. [20]

I.4 Epidémiologie :

La schizophrénie débute généralement chez le grand adolescent ou le jeune adulte. Considérée comme « universelle » en fonction des pays et des climats, une première synthèse avait battu en brèche ce dogme en indiquant une prévalence globale mondiale de 0,7 % de la forme chronique et une incidence moyenne de 15 pour 100 000, ce chiffre variant du simple au quintuple selon les régions et les études. [21]

Ces variations peuvent être liées à des différences méthodologiques (modalités diagnostiques), mais elles ont surtout permis d'identifier certains facteurs de risque.

La prévalence mondiale de la schizophrénie à été rapportée entre 0,5 et 1,3 % par l'OMS, et entre 0,16 et 1,2 % par une méta-analyse portant sur les données issues de 46 pays.[21]

I.5 Etiologie :

I.5.1 Hypothèse génétique :

Les risques de souffrir de la schizophrénie sont plus élevés dans les cas où un membre de la famille en est atteint. Cependant, le fait d'avoir une prédisposition génétique ne signifie pas que l'on développera la maladie [22]

I.5.2 Hypothèse neurobiochimique :

Les recherches démontrent que les symptômes de la schizophrénie sont attribuables à une production anormalement élevée de la dopamine (un neurotransmetteur) dans certaines régions du cerveau. Les scientifiques soupçonnent que d'autres systèmes de neurotransmission peuvent êtres impliqués : système glutamatergique, système gabaergique, système sérotoninergique.

Ces différents systèmes de neurotransmission interagissent entre eux et c'est une perturbation de l'équilibre de leur fonctionnement qui pourrait être responsable des troubles observés c'est l'hypothèse la très dominante.[23]

I.5.3 Hypothèse neurodéveloppementale :

Certaines perturbations survenant lors de la période périnatale (lors de la gestation et juste après la naissance) pourraient entraîner un dysfonctionnement dans la maturation du cerveau de l'enfant et une altération des connexions entre les neurones.[24]

I.5.4 Hypothèse environnementale :

Plusieurs facteurs socio-environnementaux seraient susceptibles d'augmenter le risque de développer la maladie : les bouleversements dans la vie affective, la pression de performance au travail ou dans les études, le soutien social insuffisant, certaines émotions exprimées de la part de l'entourage (hostilité, attitude envahissante, agressivité), les problématiques d'alcool et de drogue. [24]

La consommation de drogue ne cause pas la schizophrénie, mais peut être un facteur prédisposant à la maladie. En effet, les effets hallucinogènes des drogues peuvent agir comme éléments déclencheurs de l'apparition d'un premier épisode psychotique ou d'une rechute chez une personne prédisposée à la schizophrénie. Parmi ces drogues, on compte le cannabis, l'ecstasy , amphétamines, etc. [24]

I.6 Données neuro-anatomique :

I.6.1 Implication de l'hippocampe dans la schizophrénie :

Des études réalisées post-mortem sur les cerveaux des patients schizophrènes indiquent l'implication de l'hippocampe dans la maladie schizophrénique.[25]
Ainsi en raison de sa position stratégique dans le système cortico-limbique et de la probabilité de son intervention dans les désordres cognitifs et émotionnels, l'hippocampe joue un rôle central dans la physiopathologie de la schizophrénie.[25]

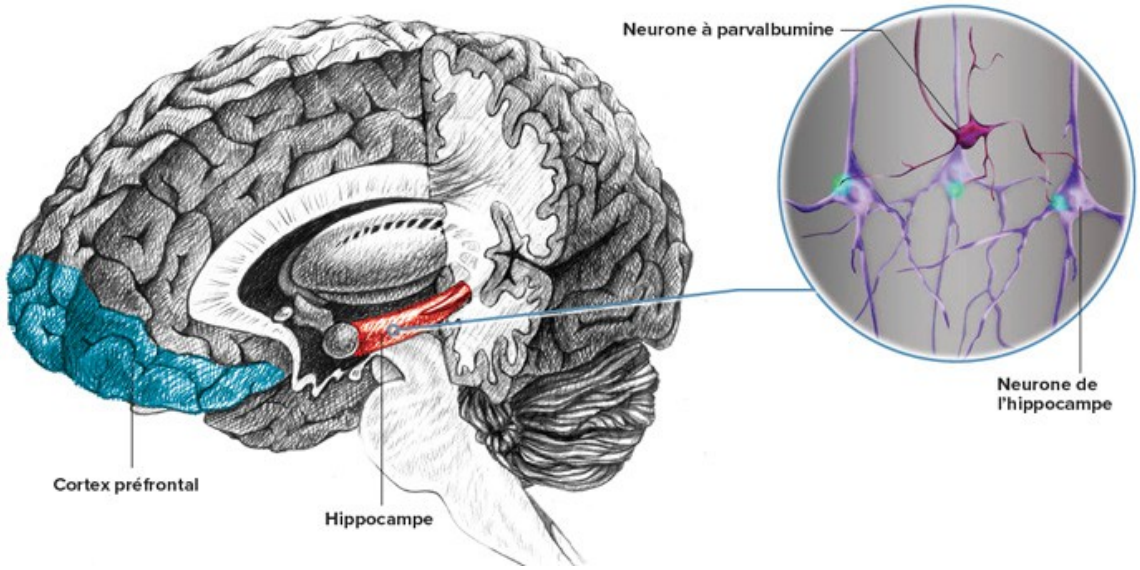


Figure I.1 — L'anatomie de l'hippocampe

I.6.2 Anomalies hippocampiques associées à la schizophrénie :

En effet chez les patients schizophrenes, l'hippocampe possède une variété d'anomalies structurales et neurochimiques. Ces anomalies hippocampiques ne seraient pas dues à une quelconque prise de médicaments (neuroleptiques typiques ou atypiques) car celles-ci ont aussi été retrouvées dès le premier épisode de la maladie schizophrénique.

Tableau I.1 : Les anomalies hippocampiques associés à la schizophrénie

Anomalies	**Caractéristiques**
1- Anomalies macroscopiques	-Réduction bilatérale de son volume total, atteignant 4%. -Diminution du volume de la substance grise plus importante du coté gauche au niveau des régions hippocampiques antérieures, du para hippocampiques, de l'amygdale et du gyrus postérieur temporale supérieur. (Zaidel et Al., 1995, 1997a, 1997b)
2-Anomalies neuronales et anomalies des connexions synaptiques	-Anomalies de la taille, du nombre et de la densité neuronale -Anomalies de connexions synaptiques (Falkai, 1986 ; Jeste, 1989 ; Jonsson, 1997).
3-Anomalies des marqueurs neuronaux	-Expression anormale de certains gènes médiateurs, pour la plasticité neurale et le développement du système nerveux central. -Réduction des protéines synaptiques, telles la SNAP-25, la synaptophysine et la synapsine -Anomalies de la plasticité synaptique. (Eastwood et Harrisson ,1998 ; Chambers et al., 2004)
4- Anomalies de la transmission glutamatergique	-Au niveau des interneurones de l'hippocampe, on distingue deux neurotransmetteurs importants qui sont le Glutamate et le GABA. Ces deux neurotransmetteurs sont extrêmement liés puisque le Glutamate par l'action d'une enzyme, la Glutamate décarboxylase (GAD) produit du GABA. -Les antagonistes de ce récepteur telle que la phencyclidine (PCP), produisent une psychose semblable à la schizophrénie et miment les symptômes positifs et négatifs de la maladie. (Benes et Al., 1991a, 1991b, 1996a, 1996b ; Bogerts et Al., 1985).

CHAPITRE II

APOPTOSE ET SCHIZOPHRÉNIE

II.1 Hypothèse d'implication de L'apoptose dans la schizophrénie :

La schizophrénie a été fortement liée à un dérèglement immunitaire et neuroinflammation. [26]

Enrevanche on ne peutexclurel'hypothèse du vieillissement accéléré comprennent le stress oxidatifet nitrosatif, qui est associé à une forte production de radicaux libres et, surtout, dysfonctionnement mitochondrial qui échoue à générer les antioxydants (glutathion peroxydase, superoxydedismutase, et catalase) qui peuvent neutraliser les radicaux libres et inverser le stress oxydatif.

Par ailleurs des études montre l'expression des taux significatifs de marqueurs d'oxydation de ADN et ARN et une instabilité génomique liée à la perte des télomères. [27]

La mort cellulaire apoptotique peut entraînerune disparition silencieuse du neurone, sans réaction gliale ouinflammatoire. Différentes protéines (de la famille Bcl-2) stimulentou au contraire inhibent l'apoptose. Chez les schizophrènes, le taux de Bcl-2 semble réduit au niveau du cortex temporal et pourraitrendre ainsi le cerveau de ces sujets plus sensible aux phénomènesd'apoptose. De plus, il est désormais acquis que l'administrationdephencyclidine (antagoniste des récepteurs glutamatergiquesNMDA) exerce une excitotoxicité sur le tissu cérébral et permet de produire des symptômes schizophréniques chez des sujets sains.[28]

II.2 Mécanisme de l'apoptose :

L'apoptose est un processus de mort cellulaire programmée qui se déroule à l'intérieur d'un organisme afin d'éliminer les cellules âgées, infectées ou dangereuses.

II.3 Voies de l'apoptose :

Deux voies principales mènent à l'induction d'apoptose : voie extrinsèque (la voie des récepteurs de mort) et la voie intrinsèque ou mitochondriale. [29]

II.3.1 Voie extrinsèque (voie de récepteur de mort) :

Dans cette forme physiologique, le processus apoptotique ne met pas (ou très peu) en cause les mitochondries.

Le signal mortifère vient de l'extérieur. Décrivons un mécanisme devenu classique : les macrophages sont producteurs de FAS ligand (FAS L), protéine à laquelle correspond, sur

des cellules cibles visées par ces globules blancs, une protéine membranaire fixatrice : le récepteur de mort (death receptor) ou FAS.

Le Fas-ligand le plus connu est le TNF-.

Le complexe FAS/Fas ligand recrute dans le cytosol de la cellule condamnée des protéines d'adaptation (adaptor ou FAS-associated-death-domain : FADD) fixant la pro-caspase-8 et, en la clivant, lui fait perdre le résidu cystéinyl : elle devient ainsi la caspase-8 active.La capasse-8 s'attaque à la procaspase-3 qui à son tour devient active.

Une avalanche de phénomènes protéasiques se termine dans le noyau avec l'activation d'une DNAase qui attaque le DNA nucléaire qui se rompt en gros morceaux.[29]

II.3.2 Voie intrinsèque(voie mitochondriale)

Dans le cas de la voie de signalisation mitochondriale, un débalancement s'effectue entre les protéines pro- et anti-apoptotiques situées sur les membranes des mitochondries, ces protéines étant chargées, elles créent un débalancement électrostatique entre les membranes mitochondriales interne (IMM) et externe (OMM) .

La dépolarisation résultante favorise la création de pores intermembranaires permettant un relâchement de cytochrome C au niveau du cytoplasme[29].

Le cytochrome C, le facteur d'activation de la voie de signalisation de l'apoptose (Apaf-l), la désoxyadénosine triphosphate (dATP) et la pro-caspase 9 forment un complexe heptahédrique appelé apoptosome.

La formation de l'apoptosome permet l'autoclivage de la pro-caspase 9 en caspase 9 activée.

La pro-caspase 9 possède un domaine d'association et de recrutement de caspases (CARD) à son extrémité NH2, permettant l'association de la pro-caspase 9 avec Apaf1 et le cytochrome C.

Grâce au domaine CARO, la caspase 9 peut par la suite recruter et cliver d'autres pro-caspases comme les pro-caspases 3, 6 et 7.

L'activation de la pro-caspase 3 en caspase 3, permet l'activation d'autres caspases effectrices telles la 6 et la 7, et/ou active le processus de condensation de la chromatine et la formation des corps apoptotiques [29].

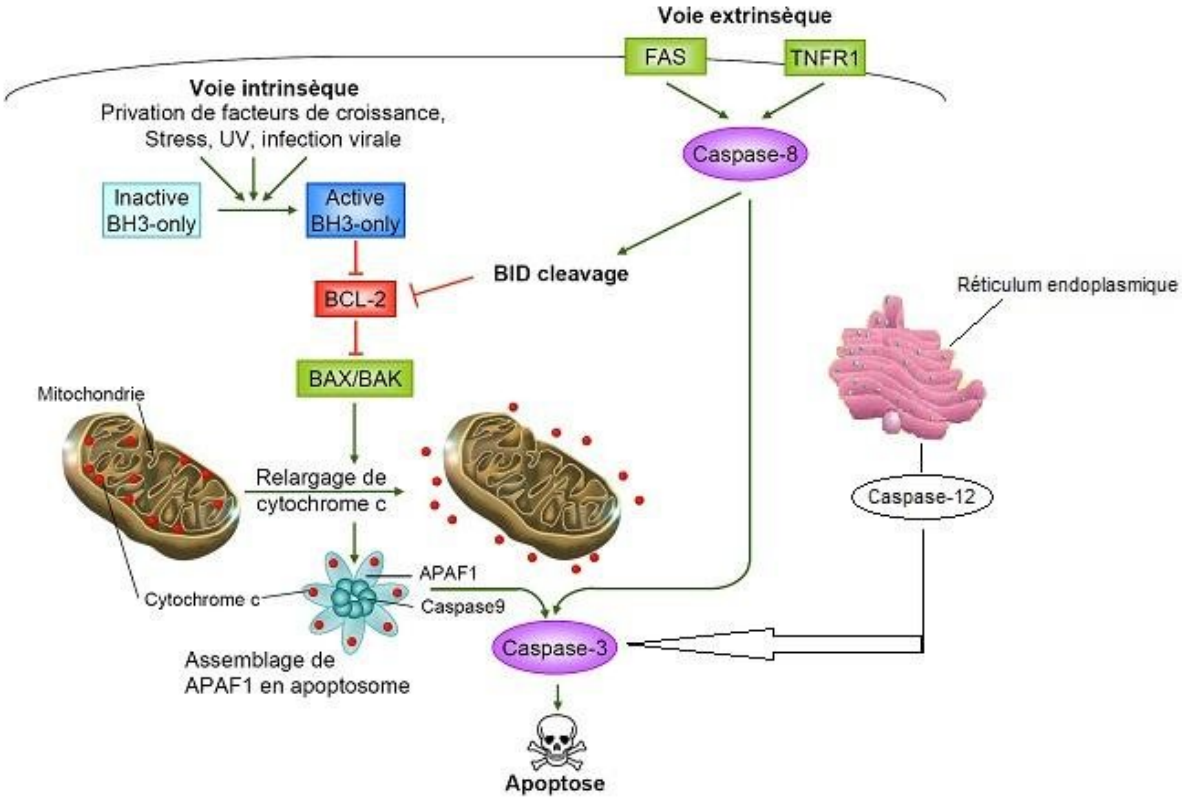


Figure II.1 — Les deux grandes voies apoptotiques (extrinsèque et intrinsèque)[1]

CHAPITRE III

IMMUNITÉ ET SCHIZOPHRÉNIE

III.1 Le système immunitaire :

Le système immunitaire est le mécanisme de défense naturelle de l'organisme.

Il est basé sur la reconnaissance du « soi » Lorsqu'un corps étranger (bactérie, virus, autre molécule infectieuse) pénètre dans l'organisme, le système immunitaire l'identifie puis l'attaque, l'empêchant ainsi de causer des dommages[30].

Il agit de la même manière vis-à-vis des cellules de l'organisme qui sont endommagées où mortes. La réponse immunitaire est un mécanisme complexe à deux niveaux de réponse [30].

• La première réponse est la réponse innée. Elle fait appel à différents types de cellules circulant dans le sang, les phagocytes chargés de supprimer toutes intrusions non-identifiées [30].

• La seconde réponse est la réponse immunitaire adaptative. Dans ce cas, l'élimination des corps étrangers se fera selon un processus de reconnaissance.

Le système immunitaire est capable de garder en mémoire les agresseurs qu'il a rencontrés, afin de réagir plus rapidement et plus efficacement s'ils se présentent à nouveau [30].

III.2 Le système nerveux :

Le système nerveux est un réseau complexe de nerfs et de cellules nerveuses (neurones) qui font circuler des signaux et des messages provenant du cerveau et de la moelle épinière vers différentes parties du corps, et vice versa.

Il est constitué d'un système nerveux central et d'un système nerveux périphérique [31]

III.2.1 Le système nerveux central (SNC) :

Comprend l'encéphale et la moelle épinière.

L'encéphale contrôle la plupart des fonctions du corps, dont la perception, les mouvements, les sensations, les pensées, la parole et la mémoire.

La moelle épinière se rattache à l'encéphale au niveau du tronc cérébral et est protégée par les vertèbres, qui forment la colonne vertébrale.

Les nerfs émergent de la moelle épinière pour innerver les deux côtés du corps.

La moelle épinière fait circuler les signaux nerveux, leur permettant d'aller et venir entre l'encéphale et les nerfs du reste du corps.[31]

III.2.2 Le système nerveux périphérique (SNP) :

Est la partie du système nerveux qui se trouve à l'extérieur du SNC.

Il est formé de nerfs et de ganglions qui envoient des signaux au SNC et qui reçoivent des signaux du SNC [31].

Le SNP est composé du système nerveux somatique et du système nerveux autonome.

Le système nerveux somatique dirige les mouvements volontaires du corps (ceux que nous contrôlons, comme la marche).

Le système nerveux autonome dirige les fonctions involontaires du corps (celles que le corps contrôle de lui-même, comme la respiration et la digestion). [31]

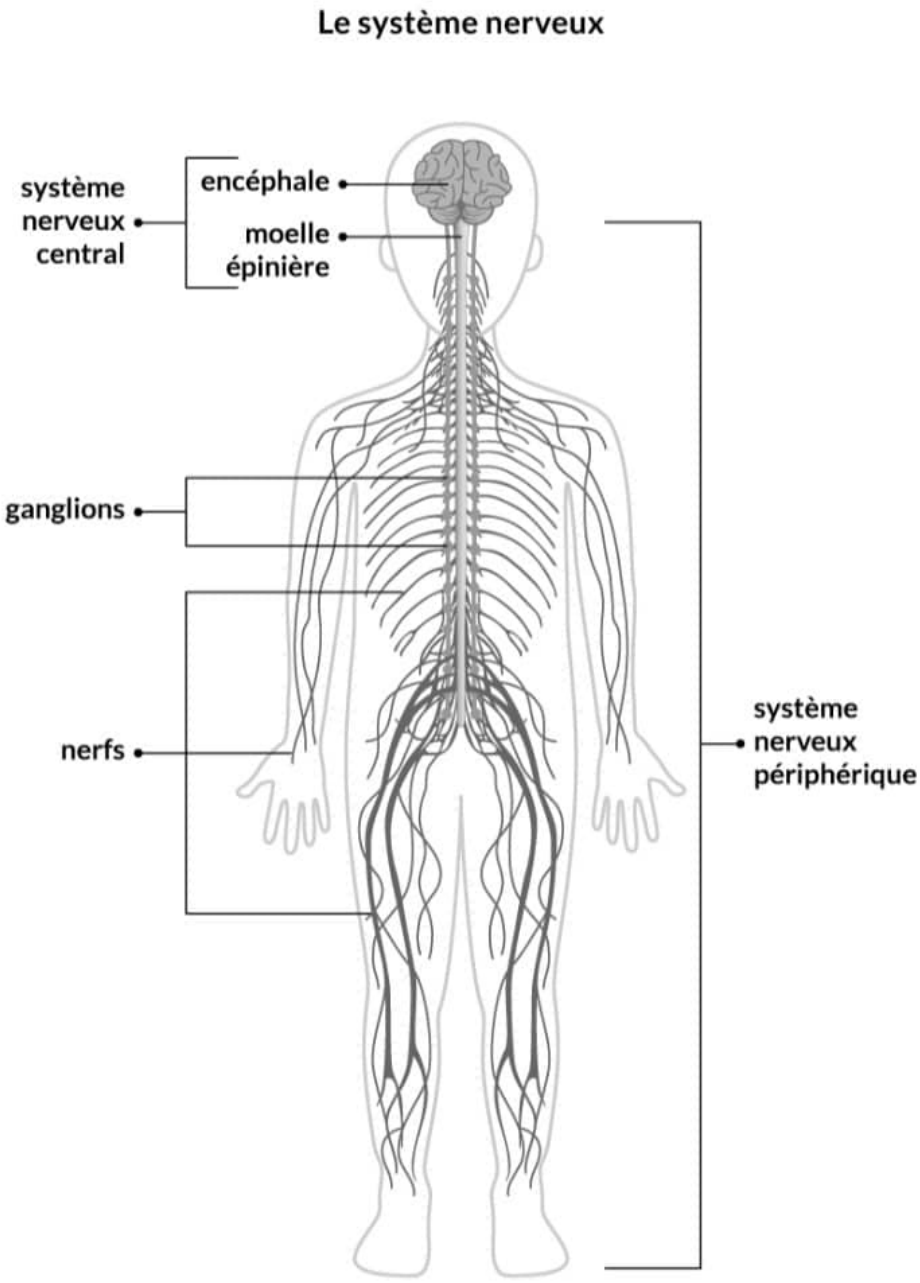


Figure III.1 — Anatomie du système nerveux[2]

III.2.3 Le système nerveux autonome :

Se subdivise en système nerveux sympathique et système nerveux parasympathique.

• Le système nerveux sympathique : prépare le corps à des situations qui exigent de la force et une perception accrue ou qui éveillent la peur, la colère, l'excitation ou la gêne. C'est ce qu'on appelle la réaction de lutte ou de fuite[32].

• Le système nerveux parasympathique : augmente la fréquence cardiaque, accélère la respiration tout en la rendant moins profonde, dilate les pupilles et stimule le métabolisme.

À l'inverse, le système nerveux parasympathique a un effet apaisant sur le corps.

Il permet à la fréquence cardiaque et à la respiration de revenir à la normale, aux pupilles de rétrécir et au métabolisme de ralentir afin de préserver l'énergie. [32].

III.3 Le système nerveux chez l'individu sain vs individu schizophrène :

Quand on parle du système nerveux, on parle de la capacité du corps humain à percevoir, à analyser, à exécuter et à s'adapter. En fait, il n'y a pas de vie possible sans ces quatre actions. Chez un individu schizophrène il y a des altérations des structures cérébrales (p. ex., ventricules cérébraux augmentés de volume, amincissement du cortex, diminution de la taille de la partie antérieure de l'hippocampe et d'autres régions du cerveau)[33].

Des anomalies neurochimiques, en particulier l'altération de l'activité des marqueurs de la transmission dopaminergique et glutamatergique[34].

Selon certains experts, la schizophrénie se manifesterait plus fréquemment chez les sujets qui présentent des vulnérabilités neuro-développementales et l'apparition, la rémission et la réapparition des symptômes résulteraient d'interactions entre ces vulnérabilités durables des agents stressants environnementaux.[35]

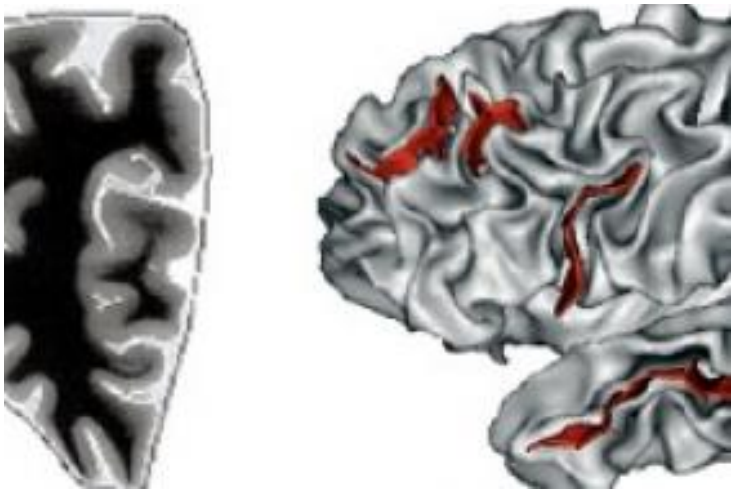


Figure III.2 — Anomalies du cortex cérébral chez un individu schizophrène.[3]

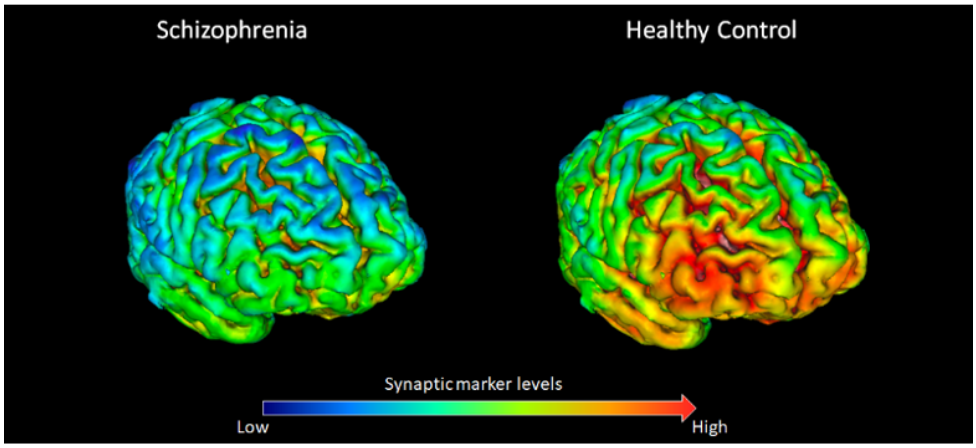


Figure III.3 — Dysfonctionnement des synapses chez un individu schizophrène.[3]

III.4 Communication entre le système immunitaire et le système nerveux :

Le système nerveux est effectivement capable de suivre l'activité du système immunitaire, par l'intermédiaire des cytokines inflammatoires libérées par les cellules de l'immunité innée et agissant sur le cerveau par l'intermédiaire des nerfs afférents [36].

Il est aujourd'hui bien établi que l'implication du système immunitaire ne se limite pas à ces maladies mais concerne l'ensemble des pathologies neuropsychiatriques (Alzheimer, Parkinson, lésions consécutives à un AVC, épilepsie, schizophrénie, bipolarité, dépression, autisme, etc.).

Le dosage de molécules produites par les cellules du système immunitaire, tout particulièrement les cytokines3 (interleukines, chémokines, lymphokines...), a révélé, la présence de taux sanguins anormalement élevés de ces composés chez une proportion significative de patients souffrant de ces pathologies, ces marqueurs de la réaction immunitaire périphérique peuvent en effet refléter l'existence de processus neuroinflammatoires centraux associés à l'activation d'une population particulière de cellules gliales [36].

III.5 L'inflammation et la schizophrénie :

III.5.1 Activité immunitaire des cellules de système nerveux central dans la schizophrénie :

L'inflammation est la réaction prototypique de l'immunité innée, elle constitue un ensemble de réactions vasculaires, cellulaires et tissulaires provoquées par une agression (infection, traumatisme, brûlure, allergie...).

L'activation de 'immunité innée au sein même du cerveau, constitué par les cellules microgliales, serait un des mécanismes de la pathologie mentale.

Des travaux montrent que lors d'une réaction inflammatoire périphérique, les cytokines produites peuvent activer la microglie [37].

Cette dernière se met à produire à son tour d'autres cytokines pro-inflammatoires qui agissent sur le cerveau.

La microglie est donc à la fois source et cible des facteurs inflammatoires.

Cette libération de cytokines est normalement transitoire et rapidement résolutive [38].

Une autre preuve de ces relations étroites entre inflammation et SNC est la découverte de l'implication du complément, protéine de l'immunité innée, dans la réponse inflammatoire au niveau du système nerveux central, et notamment dans les dommages tissulaires

[39], mais aussi lors du neuro-développement, en particulier la fraction C4 qui est essentielle au processus d'élagagesynaptique. [40]

A noter que la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires dans ce cas est moins élevée qu'en réponse à une infection aiguë mais demeure constante. On parle d'inflammation chronique de bas grade, caractérisée par une synthèse chronique de cytokines, à des niveaux inférieurs à ceux observés en réponse à une stimulation immune.

L'inflammation perturbe la barrière hémato-encéphalique qui ne contrôlera plus correctement les entrées et sorties dans le tissu cérébral, laissant ainsi passer les molécules inflammatoires, empêchant le fonctionnement normal du cerveau .

L'immunité adaptative à médiation cellulaire quant à elle est moins décrite dans la schizophrénie et la polarisation des phénomènes lymphocytaires retrouvée chez ces patients reste incertaine[41].

Cependant, certaines perturbations sont rapportées.

Une méta-analyse décrit une augmentation du ratio CD4/CD8 accompagné d'une augmentation du CD56, marqueur des lymphocytes activés [42].

III.5.2 Modulation du réseau des cytokines inflammatoire :

III.5.2.1 Les cytokines : messagers chimiques du système immunitaire

Les cytokines sont des polypeptides sécrétés par les cellules immunitaires ainsi que par d'autres cellules lorsque celles-ci réagissent avec un Ag spécifique, avec des molécules associées à des molécules telles qu'une endotoxine ou avec d'autres cytokines.

Les principales catégories comprennent les chimiokines,les interleukines,les facteurs hématopoïétiques stimulant les colonies (CSF, colony-stimulating factors) Interleukines (IL)Interférons (IFN-alpha, IFN-bêta, IFN-gamma), les facteurs de croissance transformants (TGF)

Et les tumor necrosis factors (TNF-alpha, lymphotoxine-alpha, lymphotoxine-bêta)

Bien que l'interaction d'un lymphocyte avec un Ag spécifique stimule la sécrétion de cytokines, les cytokines elles-mêmes ne sont pas Ag spécifiques ; par conséquent, elles font le lien entre l'immunité innée et acquise et influencent généralement l'ampleur des réactions inflammatoires ou immunitaires.

Elles agissent séquentiellement, en synergie ou de manière antagoniste par sécrétion autocrine ou paracrine.[43]

III.5.2.2 profil d'expression des cytokines dans la schizophrénie :

Dans l'évolution de la schizophrénie, il y a généralement une diminution de la taille de structures cérébrales. En revanche il y a des preuves d'augmentation des taux de médiateurs de l'inflammation et de stress oxydatif dans le sérum et le plasma des personnes affectées, par rapport aux témoins sains.

Une des premières méta-analyses (Potvin et al. 2008) a rapporté que sur 19 études évaluant les taux d'interleukine-6 (IL-6) dans la schizophrénie, 16 avaient constaté au moins une légère augmentation par rapport aux témoins.[44]

Il est à noter que l'activation de la microglie est au cœur de ce processus, entraînant une élévation des taux de cytokines pro-inflammatoires IL-6 et IL-1bêta et du facteur du TNF, ainsi qu'une diminution des taux de cytokines anti-inflammatoires IL-10. [45]

Cela entraînerait à son tour des taux supérieurs de stress oxydatif et de cortisol, la génération d'auto-anticorps par les lymphocytes B et une altération de l'élagage synaptique comme indiqué précédemment.

Les conséquences seraient un développement neurologique anormal, une neurodégénérescence et la présence de symptômes positifs, négatifs et cognitifs caractéristiques type de la schizophrénie.[46]

D'autres groupes de recherches ont plutôt associé la schizophrénie à un déséquilibre du réseau des cytokines Th1/Th2 Les Th1 nécessitent l'IL12 pour leur différenciation et sont responsables de l'immunité cellulaire.

Ils produisent principalement l'IFN-. Par contre les Th2 impliquées dans la réponse humorale, produisent principalement l'IL-4 lequel est nécessaire pour leur différenciation [47].

Plusieurs études immunologiques ont rapporté une prédominance de laréponse Th2 chez les patients schizophrènes .

Elles montrent des quantités élevées d'anticorps IgG dans le liquide céphalo-rachidien des patients schizophrènes avec une prédominance des symptômes négatifs [48].

Ces anticorps étaient dirigés contre les tissus du cerveau [4]

Markers of Th1/Th2 Responses in Schizophrenia

Site of cytokine expression	Th1	Th2
in vitro production	IFN-γ↓↓	IL-10↑
	IL-2↓↓	IL-3↑
Peripheral levels	IFN-γ↔	IgE↑↑
	IL-2↔	Antibodies against several antigens↑↑
	sIL-2R↑↑	IL-6↑↑
		After remission: IL-6↓↓
CSF levels	IL-2↓↑	IgG↑
		IL-4↑
		TGF-β1↔
		TGF-β2↔
Hypothesis	A Th2-shift in schizophrenia with predominant negative symptoms and treatment resistance?	

Note. Symbols used include the following: (↑↑ or ↓↓) repeated consistent data for elevation or decrease, respectively; (↑ or ↓) less consistent data; (↔) no changes; (↓↑) controversial results.

Figure III.4 — Marqueurs des réponses Th1/Th2 dans la schizophrénie[4]

III.5.2.3 Les interleukines :

-L'interleukine 17 (IL17) : Tout récemment, il a été démontré que l'IL-17 est produite principalement par une nouvelle population de cellules T nommée Th 17 [49].

Ces cellules nécessitent la présence à la fois d'IL-6 et de TGF-1 **pour leur différenciation** et **d'IL-23 pour leur prolifération** . La figure ci-contre

De très nombreuses études ont mis en évidence l'implication d'IL-1, IL-6 mais aussi le Tumor Necrosis Factor (TNF) alpha et la C-Reactive Protein (CRP) dans le déclenchement et la progression de la dépression.[50]

Une méta-analyse récente de 31 études sur les taux d'IL-6 et de 20 études sur la CRP a confirmé l'association robuste entre ces deux marqueurs inflammatoires et la dépression majeure, alors que le lien entre le TNF- et la dépression n'a pas été confirmée dans 31 études dont le design très hétérogène conduisait possiblement à des divergences entre les sous-groupes.[51]

• **Role de IL6 dans la schizophrenie :** L'élévation des taux sériques de la cytokine pléiotrope IL-6 a été observée dans plusieurs études.

Ces niveaux d'IL-6 ont également été corrélés avec la réponse au traitement, le jeune âge des patients et la durée de la maladie[52] .

Une autre étude à montré que les taux élevés d'IL-6 chez les schizophrènes étaient significativement affectés par les habitudes de fumer lacigarette, la présence récente d'une maladie infectieuse ou la médication avec des antipsychotiques, il convient également de noter que l'augmentation de IL-6 peut aggraver les troubles auto-immuns, en renforçant

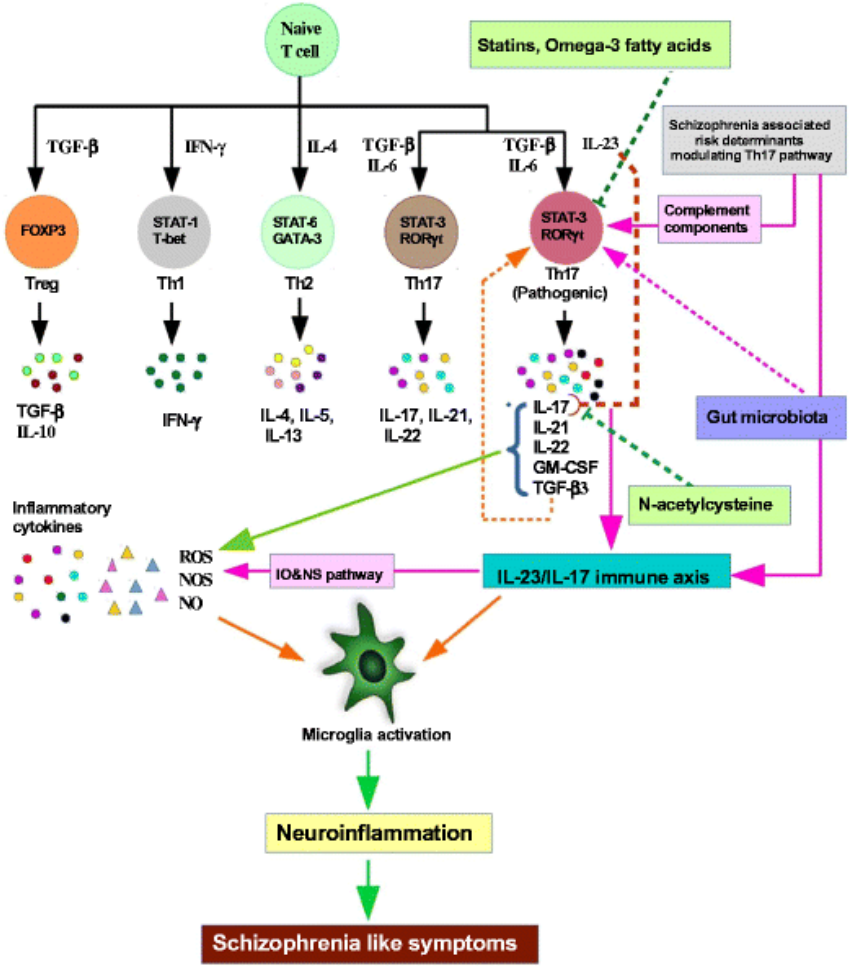


Figure III.5 — Les différentes sous population de lymphocyte T et leurs fonctions en induisant l'inflammation.[5]

la synthèse d'IgG au niveau du système nerveux central (CNS) tout en facilitant les perturbations de la barrière hémato-encéphalique.[53]

-Rôle des cellules Th17 dans le système nerveux central :

Des recherches émergentes indiquent que les cellules Th17 peuvent infiltrer le système nerveux central (SNC) par les veinules capillaires et post capillaires de la BHE en perturbant les jonctions serrées de la BHE via les effets directs de l'IL-17A et de l'IL-22 sur les cellules endothéliales. [54]

En fait, les interactions entre les cellules Th17 et les cellules endothéliales du cerveau humain deviennent des aspects de plus en plus importants de la transmigration et de l'inflammation du SNC. [55]

Les cellules Th17 peuvent atteindre le SNC en passant du sang au LCR au niveau du plexus choroïde. [56]

Cette hypothèse est étayée par des études selon lesquelles les cellules Th17 expriment de manière constitutive le récepteur de chimiokine CCR6, dont le ligand, CCL20, est également exprimé de manière constitutive par les cellules épithéliales des plexus choroïdes. [57]

Il est intéressant de noter qu'une cytokine, l'IL-23, est particulièrement connue pour sa capacité à générer, développer et stabiliser les cellules Th17 auto réactives.

Une étude a démontré que l'IL-23 entraîne l'encéphalo-tropisme des cellules Th17 en favorisant la rupture de la BHE. [58]

Cette capacité des cellules Th17 à se rendre au cerveau pourrait contribuer à la neuroinflammation, impliquée dans la pathogenèse de nombreux troubles neurologiques [59].

-L'implication des cellules th17 dans la schizophrénie :

L'inflammation dans le système nerveux central est médiée par une série de cytokines pro-inflammatoires, par des cellules immunitaires résidentes telles que la microglie, et par des cellules immunocompétentes périphériques infiltrant le cerveau, telles que les lymphocytes T, un sous-ensemble de cellules T auxiliaires, sont apparues comme des acteurs essentiels de la défense des muqueuses contre les infections.

Ils sont liés à des troubles atopiques, inflammatoires et auto-immuns.

Nous savons ici que la programmation fœtale des composants immunitaires cellulaires, induite par l'adversité intra-utérine, peut conduire à la génération de cellules Th17 effectrices/mémoires de longue durée.

Les cellules Th17 peuvent perturber la barrière hémato-encéphalique, infiltrer le système nerveux central et, avec d'autres cytokines et la microglie, conduire à la neuroprogression par le biais de la neuroinflammation dans la schizophrénie[6].

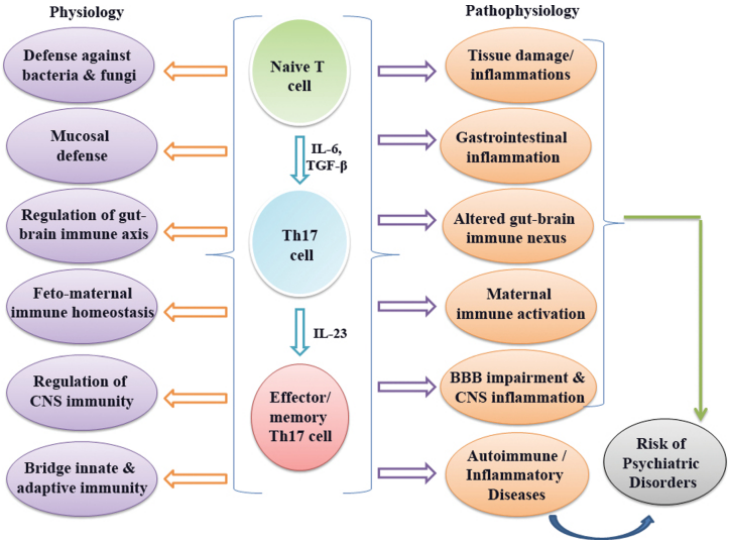


Figure III.6 — Résumé des rôles fonctionnels des cellules Th17 en physiologie et physiopathologie.[6]

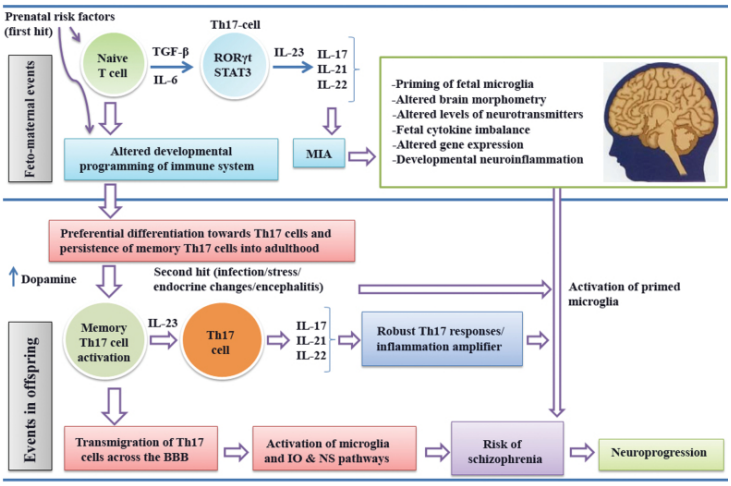


Figure III.7 — Modèle hypothétique résumant les aspects de l'immunopathogenèse médiée par la voie Th17 de la schizophrénie[7].

III.6 Les implications thérapeutiques :

Les nouvelles hypothèses inflammatoires de la schizophrénie ont une importance capitale en raison des conséquences thérapeutiques qu'elles offrent

III.6.1 Les anti-inflammatoire non stéroïdiens :

De nombreuses études viennent confirmer l'efficacité des anti-inflammatoires sélectifs et mixtes à différents moments de la maladie, , des effets thérapeutiques statistiquement

significatifs ont été démontrés pour le Célécoxib (Celebrex),inhibiteur sélectif de la COX-2 dans la schizophrénie à un stade précoce [60]. Et des effets protecteurs et thérapeutiques ont été démontrés pour l'Acide acétylsalicylique (Aspirine), inhibiteur mixte de la COX-1 et de la COX-2 ASA,à différents stades de la maladie[61].

L'utilisation d'anti-inflammatoire durant les 24 premiers mois de la maladie semblerait avoir une importance capitale, et améliorerait nettement l'évolution et le pronostic de la schizophrénie[62].

III.6.2 Autres traitements immunitaires :

La Minocycline : (tétracycline de deuxième génération) a montré son efficacité sur l'inhibition de l'activation de la microglie, et une action sur la cognition dans des modèles animaux de schizophrénie[63].

Des études complémentaires, contrôlées par placebo sur la Minocycline chez des patients schizophrènes ont montré des effets positifs sur les symptômes négatifs et cognitifs. [64]

Des rapports de cas ont également décrit des avantages sur tous les symptômes de la schizophrénie positifs, négatifs et généraux[65].

Par ailleurs la Minocycline associée à la Rispéridone a montré une efficacité dans le traitement des signes négatifs de la schizophrénie, par réduction del'activation microgliale.

Les interférons : L'interféron Gamma (IFN-), est aussi utilisé, c'est une cytokine responsable de la réponse immunitaire monocytaire de type1[66].

L'IFN- peut avoir des effets secondaires graves, tels que des hallucinations, des convulsions et une immunodépression, d'où la nécessité d'une surveillance attentive des patients.

L'utilisation d'interféron (IFN-), a montré une efficacité surl'inhibition de l'expression du rétrovirus [67] . un travail récent rapporte l'efficacité de l'IFN- dans la prise en charge psychopharmacologique des schizophrénies résistantes [68].

CHAPITRE IV

PARTIE PRATIQUE

IV.1 Problématique :

La schizophrénie est l'une des affections psychiatriques les plus fréquentes,généralement sévère, hétéogène, son évolution chronique se faisant de façon inéluctable.

Plusieurs travaux de recherches sont réalisés afin de comprendre les mécanismes moléculaires qui sont à l'origine de l'apparition et l'évolution de cette pathologie.

Une multitude d'hypothèses «étiopathogéniques» établissant la relation entre une cause et le mécanisme de la maladie ont été élaborées.

Parmi ces hypothèses les mécanismes neuroinflammatoires [69]

IV.2 Objectifs :

IV.2.1 Objectif général :

Analyser la réalité épidémiologique de la schizophrénie chez des patients ayant été, hospitalisé dans le service de psychiatrie de l'hôpital DRID HOCINE d'Alger sur une période de 03 mois.

IV.2.2 Objectif spécifiques :

-Déterminer les caractéristiques sociodémographiques, cliniques des patients hommes et femmes souffrant de la schizophrénie.

- Déterminer certaines caractéristiques biologiques, basées sur les données de la recherche récente, à savoir la présence de la neuro-inflammation.

IV.3 Matériels et méthodes :

IV.3.1 Méthodologie :

IV.3.1.1 Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, à type de cohorte descriptive, nous avons recensé tous les cas de schizophrénie hospitalisés au service de psychiatrie de l'hopital DRID HOCINE d'Alger EL RAZI d'Alger sur une période de 03 mois.

C'est ainsi que ce travail se compose de deux parties, une prospective descriptive clinique, et l'autre étude cas-Témoins biologique.

-Partie prospective clinique :

Elle inclut l'ensemble des patients hommes et femmes souffrant de schizophrénie ayant pour antécédents récents ou lointains.

-Partie Cas-Témoins biologique :

Elle compare de manière analytique, sur le plan biologique les patients précédemment cités à deux autres groupes :

- Le premier groupe inclut des patients souffrant de schizophrénie hospitalisés au niveau du service de psychiatrie légale de notre établissement.

- Le deuxième groupe est composé de personnes saines sur le plan mental,qui se présentent à notre consultation pour l'obtention d'un certificat de bonne santé mentale sans aucune notion d'antécédents psychiatriques.

IV.3.2 Population d'étude :

Notre échantillon est composé de 24 patients de la wilaya d'Alger âgés de 16 ans et plus (58 ans) hommes et femmes hospitalisés au service de l'hôpital psychiatrique. **DRID HOCINE**

IV.3.2.1 Critères d'inclusion :

Nous choisissons les dénominations suivantes :

-Population expérimentale : c'est la population étudiée, incluant les patients souffrant de schizophrénie, hommes et femmes entre l'âge de 16-58 ans.

-Population de témoins sains : ce sont les personnes saines sur le plan mental(24 personnes), qui se présentent à notre consultation pour l'obtention d'un certificat de bonne santé mentale sans aucune notion d'antécédents psychiatriques.

-Patients sont comptabilisés une seule fois pendant la période de notre étude.

IV.3.2.2 Critères d'exclusion :

-Ont été exclus les patients originaires d'autres wilayas ayant consulté au niveau du service de L'Hôpital psychiatrique Drid Hocine d'Alger pendant la période de notre étude des patients ayant refusé da participer à l'étude.

IV.3.3 Recueil des donnés :

Le recueil des données a été fait au cours de l'entretien avec le patient au moyen d'un questionnaire préétabli, qui comporte :

-nom et prénom.

-l'âge.

-sexe.

-les antécédents familiaux de pathologie mentale (schizophrénie).

-consommation des drogues.

IV.3.4 Exploration biologique :

Les paramètres projetés à l'étude lors du début de ce travail n'ont malheureusement pas pu être réalisés en totalité, par manque de réactifs au niveau des laboratoires de l'université.

En effet les dosages Cytokiniques ont dû être abandonnés.Les explorations biologiques qui ont pu être maintenues sont :

IV.3.4.1 les protéines c réactive(CRP) :

La CRP est une protéine synthétisée par le foie après une inflammation aiguë dans l'organisme.

Quand l'organisme est touché par une inflammation, son taux augmente rapidement dans les heures qui suivent et baisse rapidement dès que l'affection est soignée.

Elle est donc un marqueur biologique stable pour détecter une inflammation à un stade précoce.

La CRP apparait dans tous les processus inflammatoires.

- Le prélèvement se fait à partir de sang veineux, en général au pli du coude. Le tube de prélèvement peut contenir un anticoagulant(Le prélèvement sanguin se fait à jeun).

-Dosage sanguin de la protéine C réactive un taux normal de protéine C réactive doit être inférieur à 6 mg/L (¡ 6 mg/L).

IV.3.4.2 la vitesse de sédimentation (VS) :

La sédimentation des globules rouges correspond à la vitesse à laquelle ils chutent dans un tube laissé à la verticale.

Le sang déposé dans le tube a été rendu incoagulable.

Cette vitesse dépend du nombre de globules rouges, de leur volume, du taux de fibrinogène (protéine du sang qui joue un rôle dans la coagulation), de certaines protéines, de la viscosité du plasma et de la température.

-La vitesse de sédimentation permet de dépister et de surveiller des processus inflammatoires et infectieux.

-La vitesse de sédimentation s'obtient par un prélèvement sanguin (de préférence à jeun et en dehors des règles).

Effectué sur un anticoagulant (citrate de sodium).

Elle est mesurée à deux moments : une heure et deux heures après le prélèvement. La VS est mesurée en millimètres de dépôts.

-Résultats normaux

- VS 1ère heure ¡ 7 mm
- VS 2ème heure ¡ 20 mm.

IV.3.5 Tests statistiques :

Les données recueillies seront saisies sur logiciel Latex, MICROSOFT Excel

Nous avons calculés des pourcentages pour les variables qualitatives et des moyennes avec les écarts types pour les variables quantitatives.

IV.4 Résultats de l'étude :

IV.4.1 CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS :

IV.4.1.1 Répartition des patients selon l'âge :

-L'âge moyen des patients était de 37ans, avec un minimum de 16 ans et un maximum de 58 ans.

Toutes les tranches d'âge des patients de notre étude ont été touchées par la schizophrénie.

-L'âge de début de la schizophrénie se situe vers la fin de l'adolescence (pic de fréquence entre 16 et 22 ans), c'est l'âge classique d'apparition des premiers troubles psychotiques dans la maladie.

On peut parfois voir un deuxième pic de début plus tardif (après 35 ans), surtout chez les femmes.

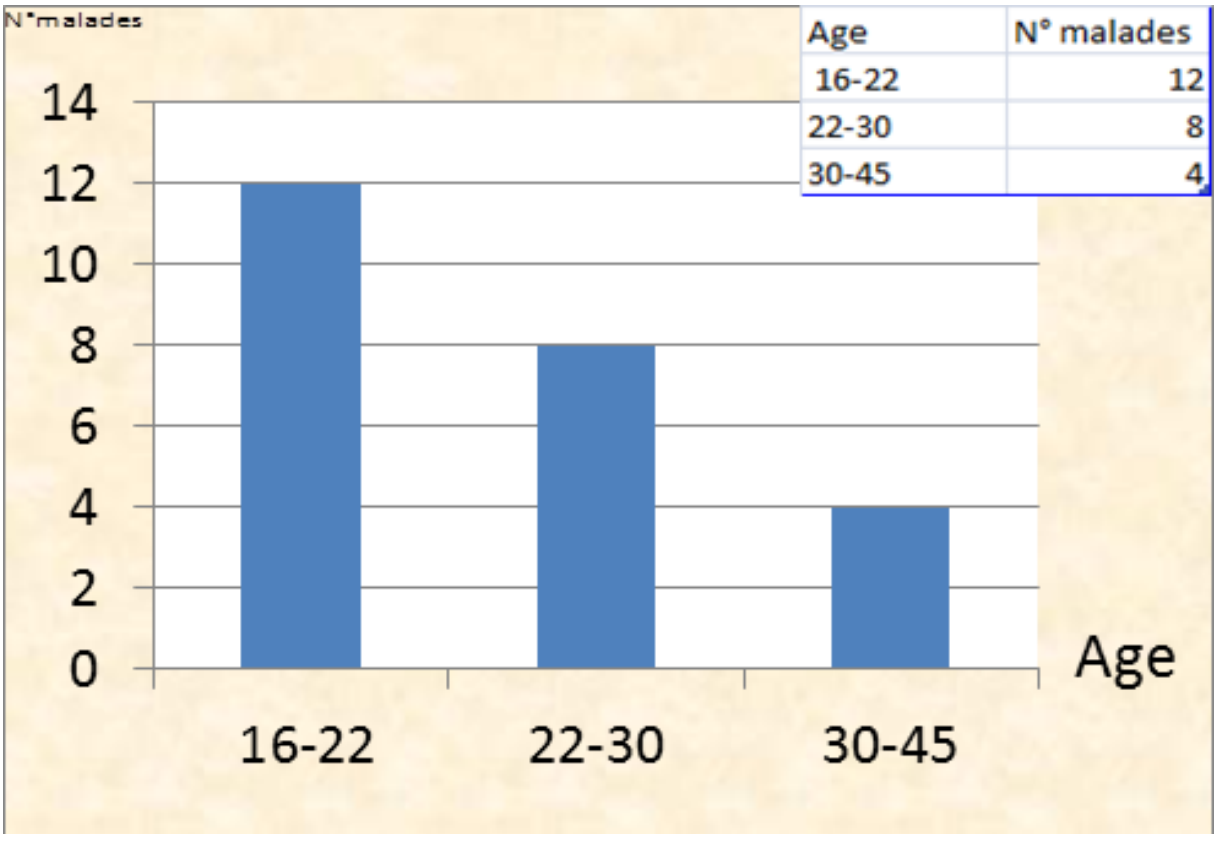


Figure IV.1 — diagramme qui représente la répartition des patients selon l'âge

IV.4.1.2 Répartition des patients selon le sexe :

Le ratio homme/femme dans la schizophrénie est de 1.4, elle touche plus les hommes que les femmes (environ 60 % d'hommes et 40 % de femmes).

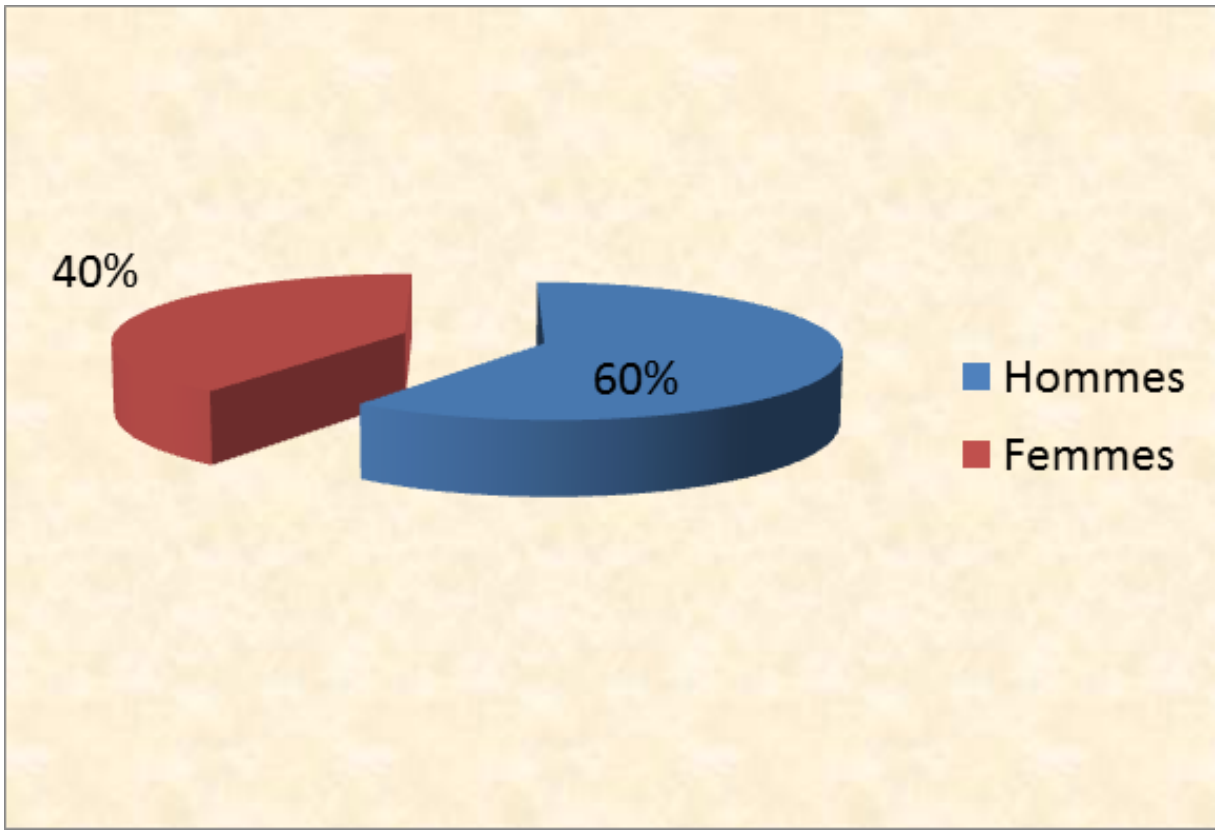


Figure IV.2 — diagramme qui représente la répartition des patients selon le sexe

IV.4.1.3 Répartition des patients selon les antécédents familiaux :

Sur 17 patients atteint de schizophrénie, aucune autre pathologie mentale familiale n'est retrouvée.

Si un facteur génétique est impliqué dans la survenue de complications obstétricales et que ces complications entrainent un risque accru de schizophrénie, alors l'impact direct de ce facteur génétique sur la schizophrénie est réel mais faible et n'entraine donc pas un risque familial de complications obstétricales chez les apparentés de sujets schizophrènes.

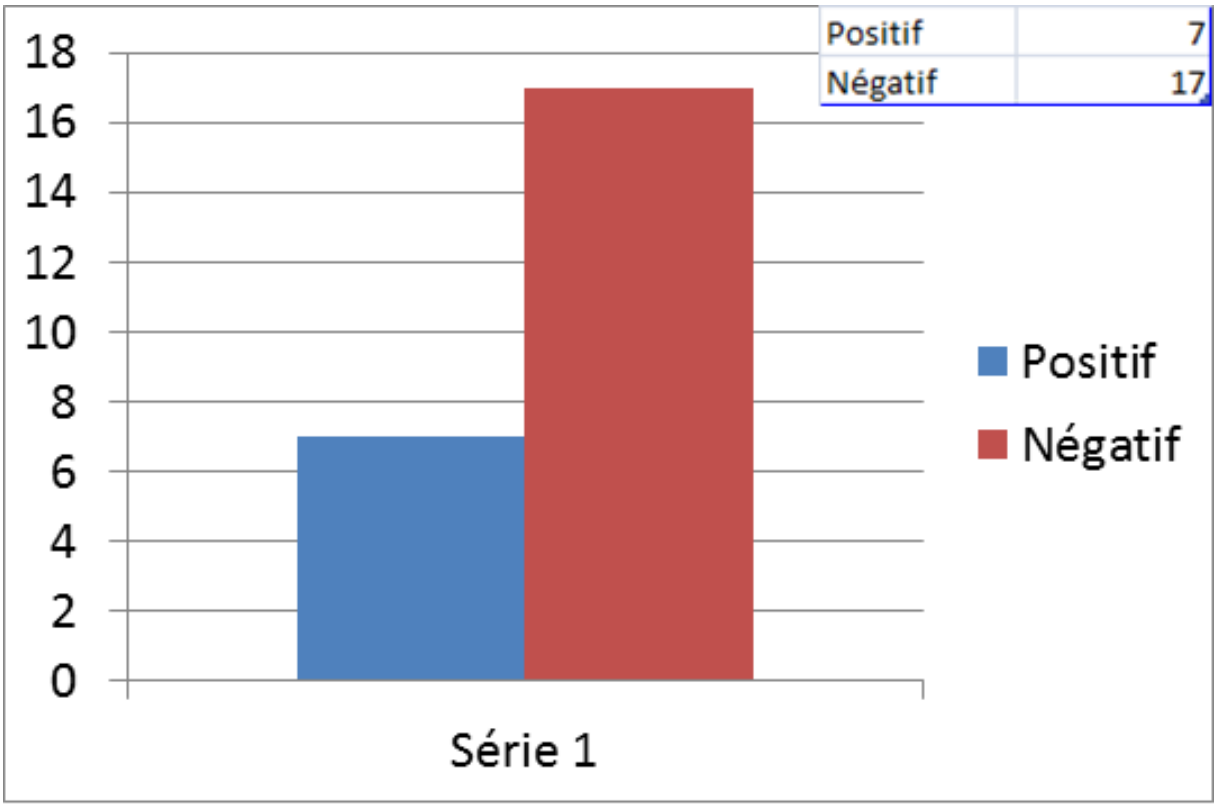


Figure IV.3 — diagramme qui représente la répartition des patients selon les antécédents familiaux

IV.4.1.4 Répartition des patients selon la consommation des drogues (toxicomanes) :

Presque la moitié des patients représente une consommation de drogue : 13 patients sur 24.

Le risque de déclencher une schizophrénie est multiplié par 2 chez les consommateurs de drogue, en particulier entre 16 et 25 ans.

La drogue est également associé à des troubles de la mémoire, de l'attention, de la motivation à l'origine d'échecs scolaires et d'isolement.

Donc on ne peut toujours pas affirmer que la drogue provoque la schizophrénie.

En revanche, il précipite les sujets fragiles vers cette maladie mentale.

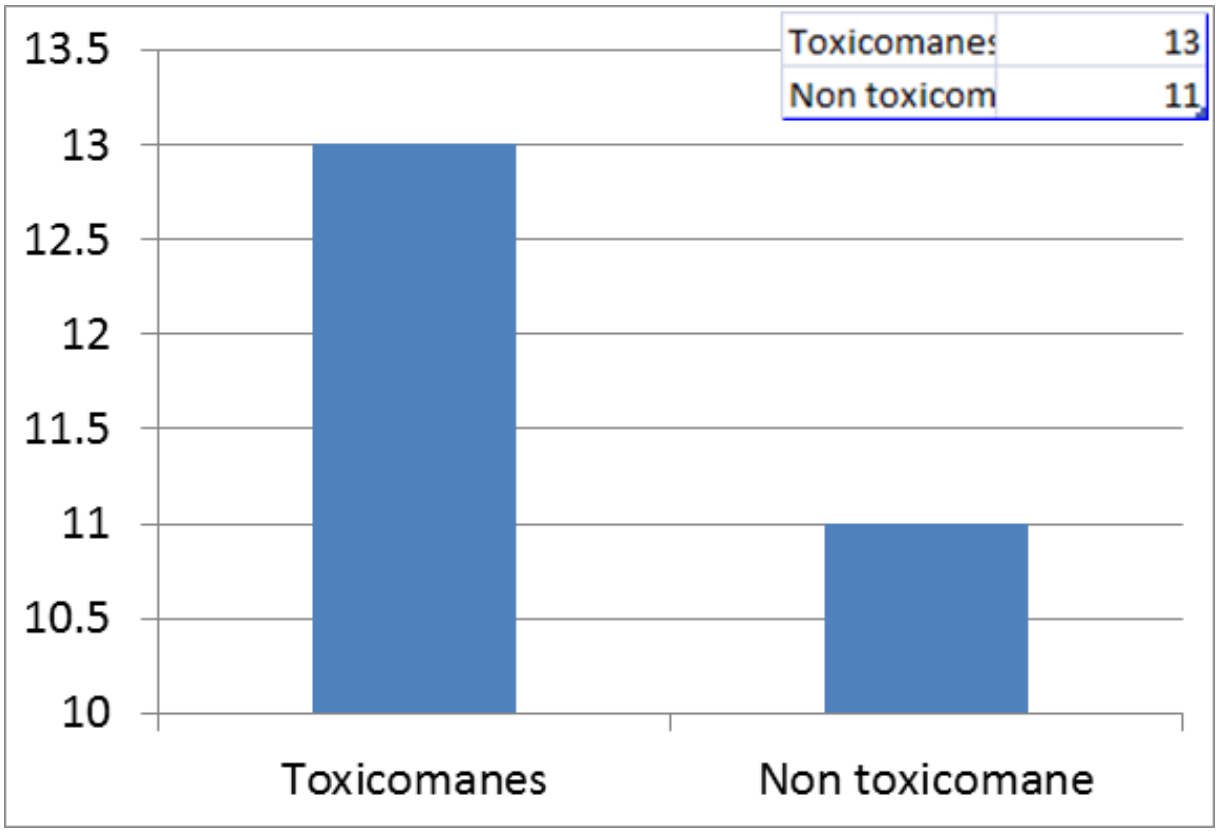


Figure IV.4 — diagramme qui représente la répartition des patients selon la consommation des drogues

IV.4.2 Les paramètres inflammatoires :

IV.4.2.1 La CRP :

Une inflammation a été identifiée chez 8 des patients souffrant de schizophrénie dans la méta-analyse.

L'ensemble des patients souffrant de schizophrénie avaient une CRP positive et 8 patients avaient des profils de type inflammatoires chronique.

Ces chiffres sont significativement supérieurs àla population de témoins sains, chez qui nous retrouvons 1 individu de CRP positives et 1 individu de profils inflammatoires chronique.

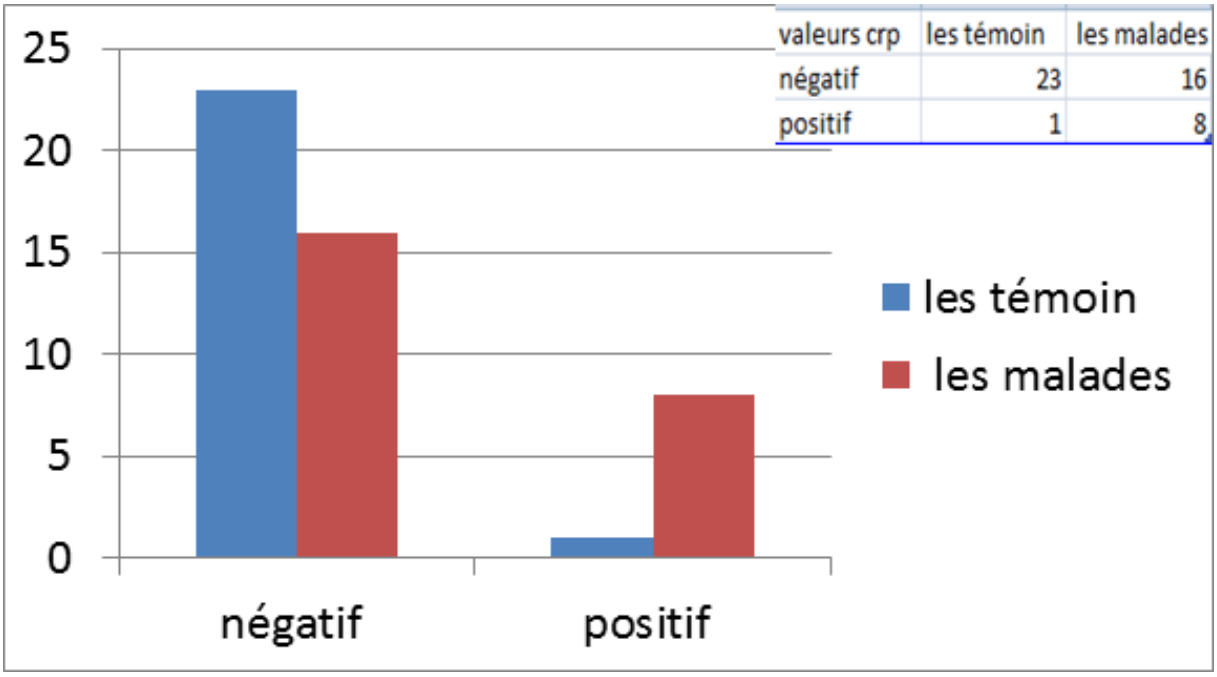


Figure IV.5 — diagramme qui représente la répartition en fonction de taux de CRP dans les deux groupes d'étude

IV.4.2.2 La VS :

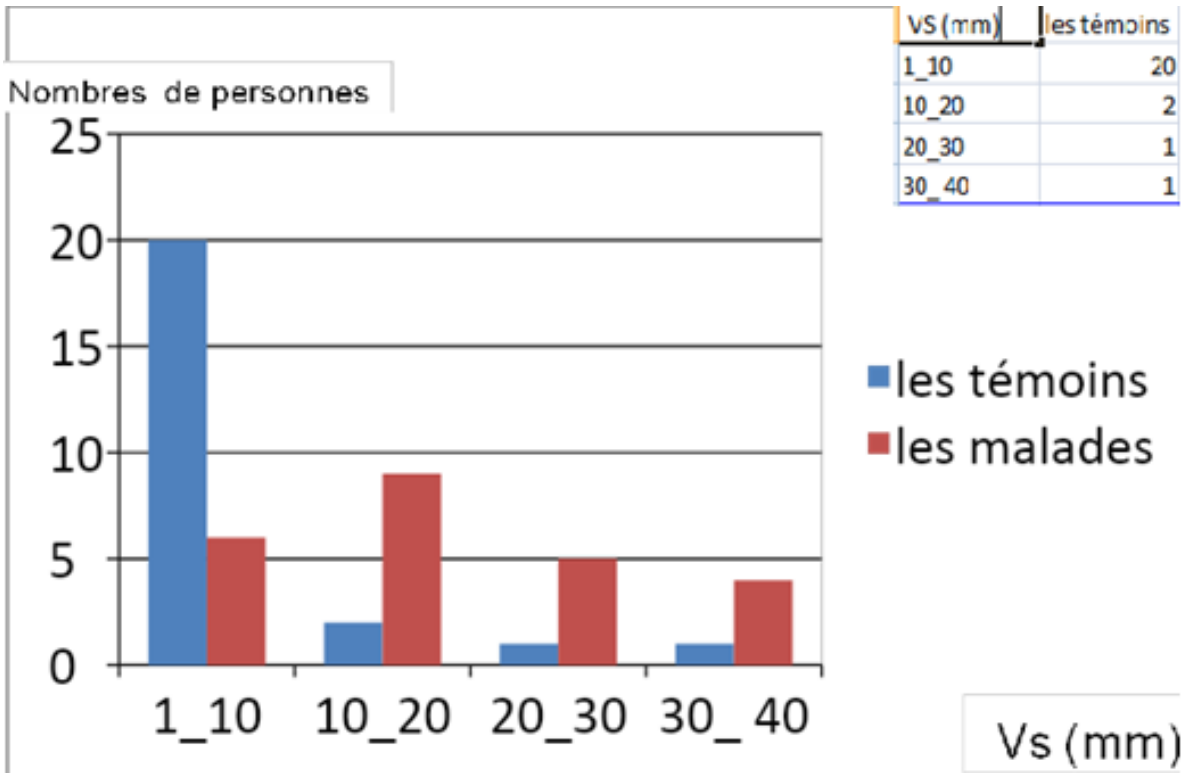


Figure IV.6 — diagramme qui représente la répartition en fonction de taux de VS dans les deux groupe d'étude

IV.5 Discussion :

IV.5.1 Discussion des donnés sociodémographique :

IV.5.1.1 Selon l'âge :

-L'âge moyen des patients était de 37 ans ,avec un minimum de 16 ans et un maximum de 58 ans.

-L'âge de début de la schizophrénie se situe vers la fin de l'adolescence (pic de fréquence entre 16 et 22 ans), c'est l'âge classique d'apparition des premiers troubles psychotiques dans la maladie.[70]

-L'adolescence constitue une période critique pour le bon fonctionnement cérébral futur.

Perturber les processus cérébraux qui la caractérisent peut avoir des conséquences délétères ultérieures.

-Ceci explique pourquoi la majorité des maladies psychiatriques se développent avant l'âge de 25 ans.

Heureusement, pour les mêmes raisons, cette période constitue une phase au cours de laquelle une intervention thérapeutique adaptée peut être particulièrement efficace.[70]

IV.5.1.2 Selon le sexe :

Selon nos résultats, on a trouvé que cette maladie touche plus les hommes que les femmes (environ 60 % d'hommes et 40 % de femmes).Ce qui concorde avec plusieurs études.[71]

Les garçons souffrent plus souvent de troubles du neurodéveloppement.

Pour ces derniers, la cause se trouve peut-être dans le développement in utero.

Les embryons masculins seraient plus sensibles au stress maternel prénatal.

Les chercheurs montrent que l'enzyme OGT (O-linked N-acetylglucosamine transferase). Son rôle : c'est une enzyme qui joue un rôle dans la santé placentaire, agit sur le profil d'expression des gènes en fonction du sexe, protège les embryons femelles de perturbations au cours de la vie in utero, grâce à des régulations épigénétiques.

Les ARNm Ogt et les protéines OGT sont plus nombreux dans les placentas d'embryons féminins que masculins[71]

IV.5.1.3 Les antécédents familiaux :

Un antécédent de pathologie mentales familiale et retrouve chez 7 patients atteint de la schizophrénie,ce qui est probablement du a l'une des raisons motionnées précédemment.

Les progrès technologiques ont permis de renforcer l'importance des facteurs génétiques dans l'étiologie de la schizophrénie [72].

Les études menées ont conduit à l'identification de plusieurs sites de liaison associés à la maladie (1q, 5q, 6p, 6q, 8p, 10p, 13q, 15q, et 22q) ainsi que des gènes d'intérêt, notamment, le récepteur nicotinique alpha-7, GRM 3, COMT, et G72 mais aussi les gènes impliqués dans le neuro-développement, notamment DISC1, NRG1 et RGS4 [72].

S'ajoute à cela les mutations dans les gènes DTNBP1 et NRG1 qui se sont avérées être associées à la schizophrénie[73].

De manière plus récente, 108 nouveaux locus ont été identifiés dont 83 qui n'avaient pas été signalés auparavant, incluant notamment, une région codante pour le CMH [74] et d'autres gènes impliqués dans l'immunité acquise, appuyant la théorie selon laquelle la réponse immunitaire pourrait contribuer à l'établissement de la schizophrénie.[74]

IV.5.1.4 Consommation de drogue :

La consommation de drogue est largement reconnue comme facteur de risque chez le patient souffrant de schizophrénie[74].

Dans notre population, l'âge moyen de début de la consommation des drogue des patients souffrant de schizophrénies, est de 16 ans, âge charnière de l'adolescence, des perturbations hormonales et du passage vers la psychose.

La consommation est notée chez 13 patients des sujets schizophrènes consommateurs de substances Toxiques.

La consommation de drogue ne cause pas la schizophrénie, mais peut être un facteur prédisposant à la maladie[4].

En effet, les effets hallucinogènes des drogues peuvent agir comme éléments déclencheurs de l'apparition d'un premier épisode psychotique ou d'une rechute chez une personne prédisposée à la schizophrénie.

Parmi ces drogues, on remarque les suivantes : cannabis, PCP, ecstasy, LSD, champignons, amphétamines, etc. [4]

IV.5.2 Discussion des profiles inflammatoire :

IV.5.2.1 La CRP :

La protéine C réactive (CRP) est le principal marqueur de l'inflammation.

Cette protéine est majoritairement synthétisée par les hépatocytes sous l'influence de l'IL-6, cytokine pro inflammatoire.[75]

Ce dernier joue un rôle important dans la médiation de l'inflammation et c'est un stimulus central pour la réponse de phase aiguë.[75]

En particulier, l'IL-6 induit la synthèse hépatique de la protéine C-réactive (CRP), un marqueur pro-inflammatoire connu.[75]

Bien que les niveaux circulants d'IL-6 et de CRP soient donc physiologiquement liés, on ne sait pas si ces marqueurs d'inflammation vasculaire systémique se suivent en ce qui concerne divers facteurs de risque traditionnels chez les individus en bonne santé.

Si la CRP est plus fréquemment élevée chez le group schizophrène par rapport le groupe sain,(8 chez les patients schizophrènes et 1 chez le groupe sain).

Cette constatation nous permet de montrer que la CRP est un bon indicateur de la présence d'iL6 chez les patients schizophrènes. A l'appui des résultats précédents, de nombreuses études se sont intéressées à l'implication de la CRP dans le développement d'une schizophrénie.

En 2014, une étude prospective de cohorte montre que les sujets exposés à des taux de CRP élevés ont un risque six fois plus élevé de développer une schizophrénie à début tardif ou très tardif.[76]

Dans le même ordre d'idée, après suivi d'une cohorte sur 10 ans, il est rapporté que les adolescents exposés à un taux de CRP supérieur à 3 mg/l sont plus à risque de schizophrénie.[77]

IV.5.2.2 La VS :

Le diagramme VS indique que la VS reste élevée chez les patients schizophrènes comparé aux personnes saines.

Et ceci pour toutes les valeurs VS comprises entre 20 et 40 mm.[78]

Si la VS est entre 20 et 40 mm/h,le dosage de la CRP ou la fibrinogène permet de confirmer ou d'infirmer l'existence d'un authentique syndrome inflammatoire.

En effet, ces protéines, en augmentant la viscosité du sang, favorisent l'agrégation des cellules sanguines entre elles, et accélèrent leur chute dans le tube.

Ainsi la VS dépend essentiellement de la concentration plasmatique en macromolécules,et en particulier en celle des protéines de l'inflammation.

Considérée comme une mesure indirecte de l'inflammation cependant elle reste pertinente dans le diagnostic et le suivi de certaines pathologies inflammatoires.[79]

CONCLUSION GENERALE

Conclusion Générale

La prise en charge de la schizophrénie est un problème majeur de santé publique. Mieux comprendre le rôle du système immunitaire, et l'impact potentiel d'une inflammation systémique et neurologique, pourrait être un changement de paradigme pour « l'immunopsychiatrie ».

A travers notre étude nous avons démontré que les patients atteints de schizophrénie ont des niveaux plus élevés de CRP sérique et de VS. Ainsi, cette étude vient confirmer le rôle que jouent l'inflammation et l'immunité chez les patients schizophrène et met le point sur l'intérêt du dosage de la CRP et la mesure de la VS à l'admission des patients en état d'agitation.

Ce qui conduit également à l'hypothèse que les médicaments antipsychotiques, ayant un possible effet immunomodulateur peuvent être utilisés dans le traitement de la schizophrénie.

Les avancées dans la compréhension de la pathogénie de ce syndrome devraient permettre le développement de nouvelles cibles thérapeutiques et peut-être la mise en place des stratégies de prévention adaptées chez les sujets identifiés comme étant à risque de développer la maladie

Bibliographie

[1] M. Amiot and C. Pellat-Deceunynck, "Ciblage des voies apoptotiques intrinsèque et extrinsèque," *Correspondances en onco-hématologie*, vol. 6, no. 4, pp. 185–189, 2011.

[2] F. J. Gall, "Anatomie et physiologie du système nerveux en général et du cerveau en particulier ; avec des observations sur la possibilité de reconnaître plusieurs dispositions intellectuelles et morales de l'homme et des animaux par la configuration de leur têtes (vol. 3)," 1818.

[3] M. Perrin, Y. Cointepas, A. Cachia, C. Poupon, B. Thirion, D. Riviere, P. Cathier, V. El Kouby, A. Constantinesco, D. Le Bihan *et al.*, "Connectivity-based parcellation of the cortical mantle using-ball diffusion imaging," *International Journal of Biomedical Imaging*, vol. 2008, 2008.

[4] R. Igué, "Syndrome inflammatoire chez les schizophrènes toxicomanes," 2009.

[5] C. M. Tato and J. J. O'Shea, "What does it mean to be just 17 ?" *Nature*, vol. 441, no. 7090, pp. 166–167, 2006.

[6] ——, "What does it mean to be just 17 ?" *Nature*, vol. 441, no. 7090, pp. 166–167, 2006.

[7] G. Morris and M. Maes, "Mitochondrial dysfunctions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome explained by activated immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways," *Metabolic brain disease*, vol. 29, no. 1, pp. 19–36, 2014.

[8] C. Frith and E. C. Johnstone, *Schizophrenia : A very short introduction*. OUP Oxford, 2003.

[9] H. Y. Meltzer, "Biology of schizophrenia subtypes : A review and proposal for method of study," *Schizophrenia Bulletin*, vol. 5, no. 3, pp. 460–479, 1979.

[10] M. Trépanier, K. Hopperton, R. Mizrahi, N. Mechawar, and R. Bazinet, "Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia : a systematic review," *Molecular psychiatry*, vol. 21, no. 8, pp. 1009–1026, 2016.

[11] G. M. Khandaker, J. Zimbron, G. Lewis, and P. Jones, "Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia : a systematic review of population-based studies," *Psychological medicine*, vol. 43, no. 2, pp. 239–257, 2013.

[12] B. J. Miller, P. Buckley, W. Seabolt, A. Mellor, and B. Kirkpatrick, "Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia : clinical status and antipsychotic effects," *Biological psychiatry*, vol. 70, no. 7, pp. 663–671, 2011.

[13] R. Upthegrove, N. Manzanares-Teson, and N. M. Barnes, "Cytokine function in medication-naive first episode psychosis : a systematic review and meta-analysis," *Schizophrenia research*, vol. 155, no. 1-3, pp. 101–108, 2014.

[14] H. Kebir, K. Kreymborg, I. Ifergan, A. Dodelet-Devillers, R. Cayrol, M. Bernard, F. Giuliani, N. Arbour, B. Becher, and A. Prat, "Human th17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation," *Nature medicine*, vol. 13, no. 10, pp. 1173–1175, 2007.

[15] A. H. Ashok, J. Baugh, and V. K. Yeragani, "Paul eugen bleuler and the origin of the term schizophrenia (schizopreniegruppe)," *Indian journal of psychiatry*, vol. 54, no. 1, p. 95, 2012.

[16] B. Bayle, "Ma mère est schizophrène," in *Ma mère est schizophrène*. Erès, 2008, pp. 17–28.

[17] S. Potvin, E. Stip, and J.-Y. Roy, "Schizophrénie et cannabinoïdes : données cliniques, expérimentales et biologiques," *Drogues, santé et société*, vol. 2, no. 2, 2004.

[18] S. Bussière, "Prédiction de l'employabilité à partir du potentiel d'apprentissage chez les personnes présentant un trouble du spectre de la schizophrénie," Ph.D. dissertation, Université du Québec à Trois-Rivières, 2012.

[19] S. Walther and W. Strik, "Motor symptoms and schizophrenia," *Neuropsychobiology*, vol. 66, no. 2, pp. 77–92, 2012.

[20] Y. Luo, L. Pang, C. Guo, L. Zhang, and X. Zheng, "Association of urbanicity with schizophrenia and related mortality in china : Association de l'urbanicité avec la schizophrénie et la mortalité qui y est reliée en chine," *The Canadian Journal of Psychiatry*, vol. 66, no. 4, pp. 385–394, 2021.

[21] R. Poinsot, "Dsm-iv-tr (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4e édition, texte révisé)— american psychiatric association (traduction française par j.-d. guelfi et al.) masson, paris, 2003, 1 120 pages." 2004.

[22] S. Saha, D. Chant, J. Welham, and J. McGrath, "A systematic review of the prevalence of schizophrenia," *PLoS medicine*, vol. 2, no. 5, p. e141, 2005.

[23] M. Koenig-Flahaut, M.-C. Castillo, and A. Blanchet, "Rémission, rétablissement et schizophrénie : vers une conception intégrative des formes de l'évolution positive de la schizophrénie," *Bulletin de psychologie*, no. 4, pp. 339–346, 2011.

[24] C. Mores-Dibo-Cohen, "Mémoire spatiale contextuelle et schizophrénie," Ph.D. dissertation, 2006.

[25] P. J. Harrison, "The hippocampus in schizophrenia : a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications," *Psychopharmacology*, vol. 174, no. 1, pp. 151–162, 2004.

[26] S. Horváth and K. Mirnics, "Immune system disturbances in schizophrenia," *Biological psychiatry*, vol. 75, no. 4, pp. 316–323, 2014.

[27] V. Shivakumar, S. V. Kalmady, G. Venkatasubramanian, V. Ravi, and B. N. Gangadhar, "Do schizophrenia patients age early ?" *Asian journal of psychiatry*, vol. 10, pp. 3–9, 2014.

[28] M. de Pradier, C. Dubertret, and P. Gorwood, "Place du concept de psychose hallucinatoire chronique parmi les délires chroniques," *La Lettre du psychiatre*, vol. 4, no. 6, pp. 168–169, 2008.

[29] O. Didur, "Étude de voies de signalisation apoptotiques suite à divers stress dans les cellules neuro 2a." Ph.D. dissertation, Université du Québec à Montréal, 2007.

[30] G. Rumelhard, "Le concept de système immunitaire," *Aster : Recherches en didactique des sciences expérimentales*, vol. 10, no. 1, pp. 9–26, 1990.

[31] J. Soury, *Le système nerveux central : structure et fonctions : histoire critique des théories et des doctrines*. Georges Carré et C. Naud, 1899, vol. 1.

[32] G. Serratrice and A. Verschueren, "Système nerveux autonome," *EMC-Neurologie*, vol. 2, no. 1, pp. 55–80, 2005.

[33] J. P. Doyle, J. D. Dougherty, M. Heiman, E. F. Schmidt, T. R. Stevens, G. Ma, S. Bupp, P. Shrestha, R. D. Shah, M. L. Doughty *et al.*, "Application of a translational

profiling approach for the comparative analysis of cns cell types," *Cell*, vol. 135, no. 4, pp. 749–762, 2008.

[34] M. E. Benros, P. B. Mortensen, and W. W. Eaton, "Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1262, no. 1, pp. 56–66, 2012.

[35] M. Perrin, Y. Cointepas, A. Cachia, C. Poupon, B. Thirion, D. Riviere, P. Cathier, V. El Kouby, A. Constantinesco, D. Le Bihan *et al.*, "Connectivity-based parcellation of the cortical mantle using q-ball diffusion imaging," *International Journal of Biomedical Imaging*, vol. 2008, 2008.

[36] H. Psychiques, S. M'Dahoma, S. Barthélemy, C. Tromilin, T. Jeanson, F. Viguier, B. Michot, and S. Pezet, "Michel hamon."

[37] R. Dantzer, J. C. O'connor, G. G. Freund, R. W. Johnson, and K. W. Kelley, "From inflammation to sickness and depression : when the immune system subjugates the brain," *Nature reviews neuroscience*, vol. 9, no. 1, pp. 46–56, 2008.

[38] D. M. Norden, P. J. Trojanowski, E. Villanueva, E. Navarro, and J. P. Godbout, "Sequential activation of microglia and astrocyte cytokine expression precedes increased iba-1 or gfap immunoreactivity following systemic immune challenge," *Glia*, vol. 64, no. 2, pp. 300–316, 2016.

[39] D. Ricklin and J. D. Lambris, "Complement in immune and inflammatory disorders : pathophysiological mechanisms," *The Journal of Immunology*, vol. 190, no. 8, pp. 3831–3838, 2013.

[40] A. Sekar, A. R. Bialas, H. De Rivera, A. Davis, T. R. Hammond, N. Kamitaki, K. Tooley, J. Presumey, M. Baum, V. Van Doren *et al.*, "Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4," *Nature*, vol. 530, no. 7589, pp. 177–183, 2016.

[41] J. Guo, C. Liu, Y. Wang, B. Feng, and X. Zhang, "Role of t helper lymphokines in the immune-inflammatory pathophysiology of schizophrenia : systematic review and meta-analysis," *Nordic journal of psychiatry*, vol. 69, no. 5, pp. 364–372, 2015.

[42] B. J. Miller, B. Gassama, D. Sebastian, P. Buckley, and A. Mellor, "Meta-analysis of lymphocytes in schizophrenia : clinical status and antipsychotic effects," *Biological psychiatry*, vol. 73, no. 10, pp. 993–999, 2013.

[43] P. J. Delves, S. J. Martin, D. R. Burton, and I. M. Roitt, *Roitt's essential immunology*. John Wiley & Sons, 2017.

[44] S. Potvin, E. Stip, A. A. Sepehry, A. Gendron, R. Bah, and E. Kouassi, "Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia : a systematic quantitative review," *Biological psychiatry*, vol. 63, no. 8, pp. 801–808, 2008.

[45] B. J. Miller, P. Buckley, W. Seabolt, A. Mellor, and B. Kirkpatrick, "Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia : clinical status and antipsychotic effects," *Biological psychiatry*, vol. 70, no. 7, pp. 663–671, 2011.

[46] C. S. Gama, M. Salvador, A. C. Andreazza, F. Kapczinski, and P. S. Belmonte-de Abreu, "Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in schizophrenia : a study of patients treated with haloperidol or clozapine," *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 30, no. 3, pp. 512–515, 2006.

[47] G. M. Khandaker, L. Cousins, J. Deakin, B. R. Lennox, R. Yolken, and P. B. Jones, "Inflammation and immunity in schizophrenia : implications for pathophysiology and treatment," *The Lancet Psychiatry*, vol. 2, no. 3, pp. 258–270, 2015.

[48] A. Vinet, "Université de montréal. par. josiane lafleur. département de pharmacologie. faculté de médecine. en vue de l obtention du grade de."

[49] J. Cavaillon, "La participation des cytokines au cours des mécanismes allergiques," *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, vol. 9, no. 1, pp. 15–22, 1994.

[50] R. Haapakoski, J. Mathieu, K. P. Ebmeier, H. Alenius, and M. Kivimäki, "Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1β, tumour necrosis factor α and c-reactive protein in patients with major depressive disorder," *Brain, behavior, and immunity*, vol. 49, pp. 206–215, 2015.

[51] R. Strawbridge, D. Arnone, A. Danese, A. Papadopoulos, A. H. Vives, and A. Cleare, "Inflammation and clinical response to treatment in depression : a meta-analysis," *European Neuropsychopharmacology*, vol. 25, no. 10, pp. 1532–1543, 2015.

[52] K. Akiyama, "Serum levels of soluble il-2 receptor α, il-6 and il-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration," *Schizophrenia research*, vol. 37, no. 1, pp. 97–106, 1999.

[53] F. M. Brett, A. P. Mizisin, H. C. Powell, and I. L. Campbell, "Evolution of neuropathologic abnormalities associated with blood-brain barrier breakdown in transgenic mice expressing interleukin-6 in astrocytes," *Journal of neuropathology and experimental neurology*, vol. 54, no. 6, pp. 766–775, 1995.

[54] N. J. Vickers, "Animal communication : when i'm calling you, will you answer too ?" *Current biology*, vol. 27, no. 14, pp. R713–R715, 2017.

[55] S. Dominitzki, M. C. Fantini, C. Neufert, A. Nikolaev, P. R. Galle, J. Scheller, G. Monteleone, S. Rose-John, M. F. Neurath, and C. Becker, "Cutting edge : trans-signaling via the soluble il-6r abrogates the induction of foxp3 in naive cd4+ cd25- t cells," *The Journal of Immunology*, vol. 179, no. 4, pp. 2041–2045, 2007.

[56] J. Stumhofer, "Silver js. laurence a. porrett pm. harris th. turka la. ernst m. saris cj. o'shea jj. hunter ca. interleukins 27 and 6 induce stat3-mediated t cell production of interleukin 10," *Nat Immunol*, vol. 8, no. 12, pp. 1363–1371, 2007.

[57] M. J. McGeachy, K. S. Bak-Jensen, Y. Chen, C. M. Tato, W. Blumenschein, T. McClanahan, and D. J. Cua, "Tgf-β and il-6 drive the production of il-17 and il-10 by t cells and restrain th-17 cell–mediated pathology," *Nature immunology*, vol. 8, no. 12, pp. 1390–1397, 2007.

[58] N. Müller, M. Riedel, R. Gruber, M. Ackenheil, and M. J. Schwarz, "The immune system and schizophrenia : an integrative view," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 917, no. 1, pp. 456–467, 2000.

[59] Y. Hu, N. Ota, I. Peng, C. J. Refino, D. M. Danilenko, P. Caplazi, and W. Ouyang, "Il-17rc is required for il-17a–and il-17f–dependent signaling and the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis," *The Journal of Immunology*, vol. 184, no. 8, pp. 4307–4316, 2010.

[60] N. Müller, "Cox-2 inhibitors, aspirin, and other potential anti-inflammatory treatments for psychiatric disorders," *Frontiers in Psychiatry*, vol. 10, p. 375, 2019.

[61] S.-H. Abbasi, F. Hosseini, A. Modabbernia, M. Ashrafi, and S. Akhondzadeh, "Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum il-6 concentrations in patients with major depressive disorder : randomized double-blind placebo-controlled study," *Journal of affective disorders*, vol. 141, no. 2-3, pp. 308–314, 2012.

[62] N. Müller, M. Ulmschneider, C. Scheppach, M. J. Schwarz, M. Ackenheil, H.-J. Möller, R. Gruber, and M. Riedel, "Cox-2 inhibition as a treatment approach in schizophrenia : immunological considerations and clinical effects of celecoxib add-on therapy," *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, vol. 254, no. 1, pp. 14–22, 2004.

[63] H. Mizoguchi, K. Takuma, A. Fukakusa, Y. Ito, A. Nakatani, D. Ibi, H.-C. Kim, and K. Yamada, "Improvement by minocycline of methamphetamine-induced impairment

of recognition memory in mice," *Psychopharmacology*, vol. 196, no. 2, pp. 233–241, 2008.

[64] I. B. Chaudhry, J. Hallak, N. Husain, F. Minhas, J. Stirling, P. Richardson, S. Dursun, G. Dunn, and B. Deakin, "Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia : a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment," *Journal of psychopharmacology*, vol. 26, no. 9, pp. 1185–1193, 2012.

[65] N. Ahuja and B. T. Carroll, "Possible anti-catatonic effects of minocycline in patients with schizophrenia," *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, vol. 4, no. 31, pp. 968–969, 2007.

[66] M. Zimmerman, J. A. Martinez, N. Attiullah, M. Friedman, C. Toba, D. A. Boerescu, and M. Rahgeb, "Why do some depressed outpatients who are in remission according to the hamilton depression rating scale not consider themselves to be in remission ?" *The Journal of clinical psychiatry*, vol. 73, no. 6, p. 22449, 2012.

[67] T. Petersen, A. Møller-Larsen, S. Ellermann-Eriksen, S. Thiel, and T. Christensen, "Effects of interferon-beta therapy on elements in the antiviral immune response towards the human herpesviruses ebv, hsv, and vzv, and to the human endogenous retroviruses herv-h and herv-w in multiple sclerosis," *Journal of neuroimmunology*, vol. 249, no. 1-2, pp. 105–108, 2012.

[68] L. Grüber, T. Bunse, E. Weidinger, H. Reichard, and N. Müller, "Adjunctive recombinant human interferon gamma-1b for treatment-resistant schizophrenia in 2 patients," *The Journal of clinical psychiatry*, vol. 75, no. 11, p. 485, 2014.

[69] M. Debnath and T. Chaudhuri, "The role of hla-g in cytokine homeostasis during early pregnancy complicated with maternal infections : a novel etiopathological approach to the neurodevelopmental understanding of schizophrenia," *Medical hypotheses*, vol. 66, no. 2, pp. 286–293, 2006.

[70] H. Häfner, B. Fätkenheuer, W. Löffler, K. Maurer, P. Munk-Jorgensen, A. Riecher *et al.*, "Différences selon le sexe dans l'âge d'apparition, la symptomatologie et l'évolution de la schizophrénie," *Santé mentale au Québec*, vol. 16, no. 1, pp. 77–98, 1991.

[71] B. M. Nugent, C. M. O'Donnell, C. N. Epperson, and T. L. Bale, "Placental h3k27me3 establishes female resilience to prenatal insults," *Nature communications*, vol. 9, no. 1, pp. 1–10, 2018.

[72] H. Brockmann, "Depression in middle age," in *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. Springer, 2021, pp. 1–7.

[73] G. Ayano, "Schizophrenia : a concise overview of etiology, epidemiology diagnosis and management : review of literatures," *J Schizophrenia Res*, vol. 3, no. 2, pp. 2–7, 2016.

[74] C. Pantelis, G. N. Papadimitriou, S. Papiol, E. Parkhomenko, M. T. Pato, T. Paunio, M. Pejovic-Milovancevic, D. O. Perkins, O. Pietiläinen *et al.*, "Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci," *Nature*, vol. 511, no. 7510, pp. 421–427, 2014.

[75] B. Fernandes, J. Steiner, H. Bernstein, S. Dodd, J. Pasco, O. Dean, P. Nardin, C. Gonçalves, and M. Berk, "C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics : meta-analysis and implications," *Molecular psychiatry*, vol. 21, no. 4, pp. 554–564, 2016.

[76] M. K. Wium-Andersen, D. D. Ørsted, and B. G. Nordestgaard, "Elevated c-reactive protein associated with late-and very-late-onset schizophrenia in the general population : a prospective study," *Schizophrenia bulletin*, vol. 40, no. 5, pp. 1117–1127, 2014.

[77] S. A. Metcalf, P. B. Jones, T. Nordstrom, M. Timonen, P. Mäki, J. Miettunen, E. Jääskeläinen, M.-R. Järvelin, J. Stochl, G. K. Murray *et al.*, "Serum c-reactive protein in adolescence and risk of schizophrenia in adulthood : a prospective birth cohort study," *Brain, behavior, and immunity*, vol. 59, pp. 253–259, 2017.

[78] L. Musset, F. Duarte, O. Gaillard, L. T. H. Du, J. Bilala, J. Galli, and J. Preud'homme, "Immunochemical characterization of monoclonal igg containing mixed cryoglobulins," *Clinical immunology and immunopathology*, vol. 70, no. 2, pp. 166–170, 1994.

[79] J. Dubost, M. Soubrier, M. Meunier, and B. Sauvezie, "De la vitesse de sedimentation au profil inflammatoire," *La Revue de médecine interne*, vol. 15, no. 11, pp. 727–733, 1994.