

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان

Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMEN

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون

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

Département de Biologie



MÉMOIRE

Présenté par

BOUTERFAS KHADIDJA

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

Activité de la glutathion peroxydase dans les troubles bipolaires

Soutenu le, 07/2021 devant le jury composé de :

Présidente	Dali Sahi Majda	Professeur	Université de Tlemcen
Examineur	Harek Yahia	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrant	Medjati Nouria	Professeur	Université de Tlemcen

Année universitaire 2020/2021

Abstract

Bipolar disorder is a severe and common psychiatric disorder characterized by mood fluctuations. The enzymes glutathione peroxidase (GPx) are part of the protective system against oxidative damage. These enzymes play a key role in neurological disorders by neutralizing massively generated hydrogen peroxide. This study is devoted to the activity of erythrocyte GPx in patients with bipolar disorder in western Algeria. The study population is predominantly male.

The measurement of erythrocyte GPx activity, expressed as U/g Hb, was $101,2 \pm 35,85$ U/g Hb and $116,1 \pm 35,84$ U/g Hb for cases and controls respectively. These results show a decrease in GPx1 expression in cases compared to controls that should be confirmed by further studies.

Key words: Bipolar disorder, erythrocyte glutathione peroxidase, western Algeria.

Résumé

Le trouble bipolaire est un trouble psychiatrique grave et fréquent caractérisé par des fluctuations de l'humeur. Les enzymes glutathion peroxydase (GPx) font partie du système de protection contre les dommages oxydatifs. Ces enzymes jouent un rôle important dans les troubles neurologiques en neutralisant le peroxyde d'hydrogène généré massivement. Cette étude est consacrée à l'activité de la GPx érythrocytaire chez les patients atteints de troubles bipolaires dans l'ouest algérien. La population d'étude est à prédominance masculine.

La mesure de l'activité de la GPx érythrocytaire, exprimée en U / g Hb est de $101,2 \pm 35,85$ et $116,1 \pm 35,84$ pour les cas et les témoins respectivement. Ces résultats montrent une diminution de l'expression de la GPx1 chez les cas par rapport aux témoins qu'il conviendrait de confirmer par des études ultérieures.

Mots clés : Trouble bipolaire, glutathion peroxydase érythrocytaire,, ouest algérien.

الاضطراب ثنائي القطب هو اضطراب نفسي حاد وشائع يتسم بتقلبات المزاج. إن إنزيمات الجلوتاثيون بيروكسيداز (GPx) هي جزء من نظام الحماية ضد الأوكسدة. تلعب هذه الإنزيمات دوراً رئيسياً في الاضطرابات العصبية عن طريق تحييد بيروكسيد الهيدروجين المتولد بكثرة. هذه الدراسة مخصصة لنشاط خلايا الدم الحمراء GPx في مرضى الاضطراب ثنائي القطب في غرب الجزائر. مجتمع الدراسة هم في الغالب من الذكور. كان قياس نشاط GPx كرات الدم الحمراء، معبراً عنه $U / g Hb$ ، $101,2 \pm 35,85$ و $116,1 \pm 35,84$ U / g Hb للحالات والضوابط على التوالي. تظهر نتائج ناقصان في تعبير GPx1 في الحالات مقارنة بعناصر التحكم التي يجب تأكيدها من خلال مزيد من الدراسات. الكلمات المفتاحية: اضطراب ثنائي القطب ، جلوتاثيون بيروكسيداز كرات الدم الحمراء ، غرب الجزائر.

Remerciements

Nous remercions ALLAH le Tout-puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience de mener à terme ce présent travail.

Nous exprimons tout d'abord nos sincères remerciements à madame DENNOUNI-MEDJATI NOURIA, PROFESSEUR au département de Biologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre et de l'Univers, Université de Tlemcen, pour la proposition de ce sujet et pour nous avoir soutenue tout au long de cette période de mémoire de master.

Nous formulons nos sincères remerciements à madame Dali Sahi Majda, professeur de l'université de Tlemcen, pour l'honneur qu'elle nous a fait en présidant le jury de cette soutenance.

Nos remerciements les plus sincères à Mr Harek qui a bien voulu nous recevoir dans son laboratoire et pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous adressons nos vifs remerciements à Melle CHEBIEB IKRAM, doctorante au département de biologie. Nous la remercions pour sa disponibilité, pour tout ce que nous avons pu apprendre dans les discussions que nous avons eues et pour les conseils qu'elle nous a prodigués.

Ce mémoire est dédié à tous les membres de ma famille qui est toujours à mon côté et pour leur soutien qui a contribué à la réussite de ce travail, et m'on permit de garder le moral dans les moments difficiles

DÉDICACE

J'exprime ici ma grande gratitude

À la Reine de la compassion, la flamme de mon cœur, ma mère

LEILA

À la source de confiance, mon père ABDELWAHEB

À chères sœurs, ABIR, HEYEM, MERIEM DALILA

À mon très cher frère et fidèle accompagnant IBRAHIM

Je dédise ce modeste travail

KHADIDJA

Introduction

Chapitre I : Synthèse bibliographique

1. Troubles bipolaires	01
1.1. Historique	01
1.2. Epidémiologie	01
1.3. Symptômes	02
1.4. Diagnostic	03
1.5. Classification	04
1.5.1. Trouble bipolaire type I	04
1.5.2. Trouble bipolaire type II	04
1.5.3. Trouble bipolaire type III	05
1.5.4. Cyclothymie	05
1.6. Psychopathologie et facteurs de vulnérabilité des troubles bipolaires	06
1.6.1. Physiopathologie	06
1.6.2. Facteurs de vulnérabilité	08
1.6.3. Environnement	09
1.6.4. Génétique	09
2. Glutathion peroxydase (GPx)	11
2.1. Définition	11
2.2. Localisation tissulaire et cellulaire de la GPx	11
2.3. Les différents types de GPx	12
2.4. Glutathion peroxydase sélénodépendantes et indépendantes	14
2.5. Glutathion peroxydase1 et troubles neurologiques	15

Chapitre II : Matériel et méthodes

1. Type et intérêt de l'étude	19
2. Echantillonnage et Recueil d'informations	19
2.1. Population étudiée	19
3. Prélèvements sanguins et préparation des échantillons	19
4. Dosage des glutathions peroxydases(GPx)	20
4.1.Méthode de dosage de l'activité du glutathion peroxydase (GPx)	20
4.2. Dosage de GPx érythrocytaire	19

Table Des Matières

4.2.1. Préparation de lysat	20
4.2.2. Préparation de l'hémolysât	20
4.3. Dosage de l'hémoglobine	21
5. Analyse statistique	21
Chapitre III : Résultats et discussions	
1. Caractéristiques de la population étudiée	25
1.1. L'âge	25
1.2. Le sexe	26
1.3. L'IMC	26
1.4. Niveau d'instruction	27
1.5. Situation Familiale	
2. Caractéristiques médicales	27
3. Taux de l'activité enzymatique de la GPx1	28
Discussion	31
Conclusion	34
Références bibliographiques	
Résumé	

Liste des abréviations

GSH : Glutathion réduit

GSSG : Glutathion oxydée

GPx : Glutathion peroxydase

SPS2 : Sélénophosphate synthétase 2

NADP : Nicotinamide-Adénine Dinucléotide Phosphate

DM-DIV : Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro

H₂O₂ : Hydroperoxydes

Cys : Cystéine

Sec : Sélénocystéine

SecS : Sélénocystéine Synthase

GR : Glutathion Réductase

OMS : Organisation Mondiale de Santé

DSM-5 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux-5

CIM-10 : Classification internationale des maladies-10

CNV : Variants du Nombre de Copies

EM : Episode Maniaque

EDM : Episode Dépressif Majeur

APA : American Psychiatric Association

TB : Trouble Bipolaire

PMD : Psycho Maniaco Dépressive

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs Récepteurs de la Sérotonine

iPSC : Cellules Souches Pluripotentes induites

ECT : Electro Convulsivothérapie

CAT : Catalase

SOD : Super Oxyde Dismutase

Liste des abréviations

PLT : Potentialisation à Long Terme

CA : Cerveau Antérieur

SO : Stress Oxydant

ROS : Espèces Réactives de l'Oxygène

Liste des figures

Figure 1. Représentation des troubles bipolaires de type I.....	04
Figure 2. Représentation des troubles bipolaires de type II.....	05
Figure 3. Représentation des troubles cyclothymiques	06
Figure 4. Structure cristallographique de GPx1	13
Figure 5. Le stress oxydant et déséquilibre entre pro-oxydant et système antioxydant	16
Figure 6. Distribution des troubles bipolaires selon le niveau d'instruction.....	28
Figure 7. Répartition des TB selon les antécédents familiaux de TB	28

Liste des Tableaux

Tableau 01: Associations génétiques aux troubles bipolaires	10
Tableau 02 : Caractéristiques de la population d'étude.....	25
Tableau 03: Caractéristiques médicales	27
Tableau 04 : La concentration moyenne de la GPx1 chez les différents groupes étudiés.....	28

Introduction Générale

Introduction

Le trouble bipolaire (TB) est un trouble de l'humeur chronique, épisodique et récurrent, caractérisé par une fluctuation de l'humeur qui oscille entre deux pôles : la manie (exaltation de l'humeur) et la dépression (tristesse de l'humeur), entrecoupé dans sa forme typique par des périodes de rémission à priori asymptomatique. Débute classiquement chez l'adulte jeune, il s'accompagne généralement d'altérations cognitives et comportementales et pour la moitié des cas d'éléments psychotiques congruents à l'humeur (**Duboc, 2015**).

Des études récentes indiquent que le TB est associé à une déficience profonde dans presque tous les domaines de fonctionnement (**Akiskal, 1983**). Cet handicap ne se limite pas aux épisodes thymiques, mais persiste même en phase euthymique (**Ferrari, 2011**).

Le stress oxydatif est actuellement reconnu comme étant à l'origine de nombreuses pathologies. Heureusement, la majorité des cellules de notre organisme possède une panoplie de systèmes enzymatiques capables d'amenuiser les effets néfastes d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) à l'origine du stress oxydant. La première ligne de défense antioxydante est la sélénoenzyme glutathion peroxydase (GPx). Elle assure la transformation du H₂O₂ en eau et la détoxification des hydroperoxydes de lipide. L'importance de la GPx a été démontrée, non seulement dans la prévention de pathologies comme le cancer ou les maladies cardiovasculaires, mais aussi comme un traitement potentiel (**Lubos et al., 2010**). La confirmation de l'implication du déficit en GPx dans la pathogénèse de la maladie de trouble bipolaire a reposé sur de nombreuses études de supplémentation en sélénium (Se).

Dans ce travail, une étude analytique est effectuée sur des patients de la wilaya de Tlemcen, souffrant de troubles bipolaires en vue d'enrichir les connaissances sur l'activité de la GPx qui semble avoir une valeur prédictive pour les maladies neurologiques, plus précisément les troubles bipolaires.

Ce travail est subdivisé en 3 parties :

- La première partie : Une étude bibliographique présentant des notions générales sur les TBs, également des notions générales sur les principales sélénoprotéines, leur fonction et leur contribution dans les maladies neurologiques et le stress oxydatif.
- La deuxième partie : Matériel et méthodes, basée sur la mesure de l'activité de la GPx1 érythrocytaire chez des sujets sains et d'autres atteints de trouble bipolaire.

Introduction générale

- La troisième partie : Résultats et discussion, où on a exploré les valeurs pronostiques conjointement à l'activité de cette protéine antioxydante et sa corrélation avec le diagnostic de TB.

Synthèse bibliographique

1. Troubles bipolaires

1.1. Historique

La notion de troubles bipolaires (TB) est assez fréquemment rencontrée dans la population générale avec environ 1% de personnes touchées (**Gasman et Allilaire, 2003**).

L'OMS (Organisation Mondiale de Santé) compte cette pathologie parmi les dix plus coûteuses et invalidantes dans le monde (**Gasman et Allilaire, 2003**).

Le TB génère une vulnérabilité chronique, et expose la personne à de nombreux problèmes personnels, sociaux, professionnels et familiaux et aussi à des addictions diverses (**Gasman et Allilaire, 2003**).

Les premières descriptions de dépression et de manie sont très anciennes. Dès 1854, ces deux syndromes ont été regroupés dans une seule maladie. Il s'agit de la folie circulaire pour **Falret** et de la folie à double forme pour (**Baillarger, 1834**).

Cependant, la conception actuelle de la maladie maniaco-dépressive est due à (**Kraepelin, 2014**). Cette conception unitaire de la Psycho-Maniaco-dépressive (PMD) a été remise en cause, d'abord en Allemagne par **Leonhard** (1957) puis par **Angst** en Suisse (1966) et **Perris** en Suède (1966), et enfin en 1967 aux Etats-Unis par **Winokur** et **Clayton**. Les différents auteurs individualisent au sein de la PMD deux formes psychoses affectives : les formes bipolaires et les formes unipolaires. Cette dichotomie s'appuie sur la comparaison de variables cliniques et psychologiques ainsi que sur les antécédents familiaux de manie et de dépression (**Besançon, 2016**).

A partir des années 1970, de nombreux travaux ont été portés sur les groupes bipolaires et unipolaires. Ils ont étudiés et comparés ces deux troubles dans quatre domaines principaux : familial et génétique, clinique, biologique et pharmacologique (**Besançon, 2016**).

1. 2. Epidémiologie

La prévalence de la maladie maniaco-dépressive est de 1% et son incidence est de 0,3 à 3 pour 1000 par an (**Besançon, 2016**).

D'après l'étude d'ECA (Epidemiologic Catchment Area), la prévalence sur la vie du TB de type I est de 0,7% pour les hommes et de 0,9% pour les femmes, celle du TB de type II est de 0,4% pour les hommes et de 0,5% pour les femmes (**Besançon, 2016**).

Le sex-ratio du TB est de 1 femme pour 1 homme alors que celui du trouble unipolaire est de 2 femmes pour 1 homme (**Besançon, 2016**).

Le TB semble plus fréquent chez les sujets célibataires jamais mariés ou vivant en cohabitation (**Besançon, 2016**). Les taux sont encore plus élevés chez les sujets séparés et les sujets divorcés. Le TB touche autant les hommes que les femmes, quels que soient leur niveau socioculturel ou l'origine ethnique. Il est souvent associé à d'autres troubles mentaux (**Besançon, 2016**).

1.3. Symptômes

Les TBs sont illustrés par un certain nombre de symptômes maniaques ou dépressifs se traduisant la majeure partie de la journée, presque tous les jours, pendant au moins deux ans (**Dorian, 2017**).

Les personnes atteintes de TB connaissent des états émotionnels inhabituels, intenses qui se produisent dans des périodes distinctes appelées "épisodes d'humeur" (**Dorian, 2017**).

Un état de joie excessive ou de surexcitation est appelé un épisode maniaque et un état extrêmement triste ou désespéré est appelé un épisode dépressif. Parfois, un épisode d'humeur comprend des symptômes à la fois de manie et de dépression, c'est ce qu'on appelle un état mixte (**Dorian, 2017**).

Certaines personnes atteintes de TB connaissent un état d'hypomanie. Pendant les épisodes hypomaniaques, une personne peut avoir une énergie et un niveau d'activité accrus, mais qui ne sont pas aussi importants que ceux de la manie typique, ou bien elle peut avoir des épisodes qui durent moins d'une semaine et ne nécessitent pas de soins d'urgence (**Akiskal et al, 2005**).

Une personne avec un épisode hypomaniaque peut se sentir très bien, être très productive et sans avoir l'impression que quelque chose ne va pas, même si sa famille et ses amis reconnaissent que ses sautes d'humeur peuvent être dues à un TB. Cependant, sans traitement approprié, les personnes souffrant d'hypomanie peuvent développer une manie ou une dépression grave (**Akiskal et al, 2005**).

Au cours d'un état mixte, les symptômes comprennent souvent l'agitation, des troubles du sommeil, des changements majeurs d'appétit et des pensées suicidaires. Les personnes dans un état mixte peuvent se sentir très tristes ou désespérées tout en se sentant extrêmement énergiques (Akiskal et al, 2005).

Les personnes atteintes de troubles bipolaires peuvent aussi avoir des problèmes de comportement, d'addiction par exemple l'abus d'alcool ou des substances illicites, avoir des problèmes relationnels, ou avoir de mauvais résultats à l'école ou au travail. Dans un premier temps, il n'est pas facile de reconnaître ces problèmes comme des signes d'une maladie mentale grave (Charles, 2016).

1.4. Diagnostic

Si le diagnostic de TB peut être évident chez certains patients, il n'est pas toujours le cas pour d'autres. En effet, il faut en moyenne 8 ans et 3 à 5 médecins avant que le diagnostic correct ne soit établi, de plus 73% des patients reçoivent au moins un diagnostic erroné (Valton, 2016).

Le diagnostic de trouble bipolaire se fait grâce à deux méthodes (Royaume, 2013) :

DSM 5: (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) a été élaboré par APA (American Psychiatric Association), publiée en 1994, la nouvelle version (DSM-5) est sortie en Mai 2013.

CIM10 : classification internationale des maladies élaborée par l'OMS est à sa 10^{ème} version, publiée en 1992. elle existe sous deux formes (Masson, 1994)

- La première est sous-titrée : « Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic »
- La seconde est sous-titrée « Critères diagnostiques pour la recherche »

Au cours des états d'intoxications aiguës ou chroniques par des substances psychoactives (cannabis, tabac, alcool, autres drogues), des troubles de l'humeur, de type dépressifs, maniaques, ou mixtes peuvent être observés. Faire la différence entre un trouble de l'humeur associé à un trouble lié à l'utilisation de substances n'est pas toujours facile. Le DSM-5 propose 4 critères de différenciation (Bailly D.2007):

- La chronologie d'apparition des symptômes thymiques par rapport à la prise de substances.
- La durée des symptômes thymiques.

- L'intensité des symptômes thymiques par rapport au type, à la quantité et à la durée de la consommation de substances.
- L'existence d'antécédents de troubles de l'humeur.

1.5. Classification

1.5.1. Trouble bipolaire de Type I

Le TB de type I est caractérisé par la survenue d'un épisode maniaque ou mixte puis souvent un épisode de dépression majeure (Stahl et Mutner, 2010).

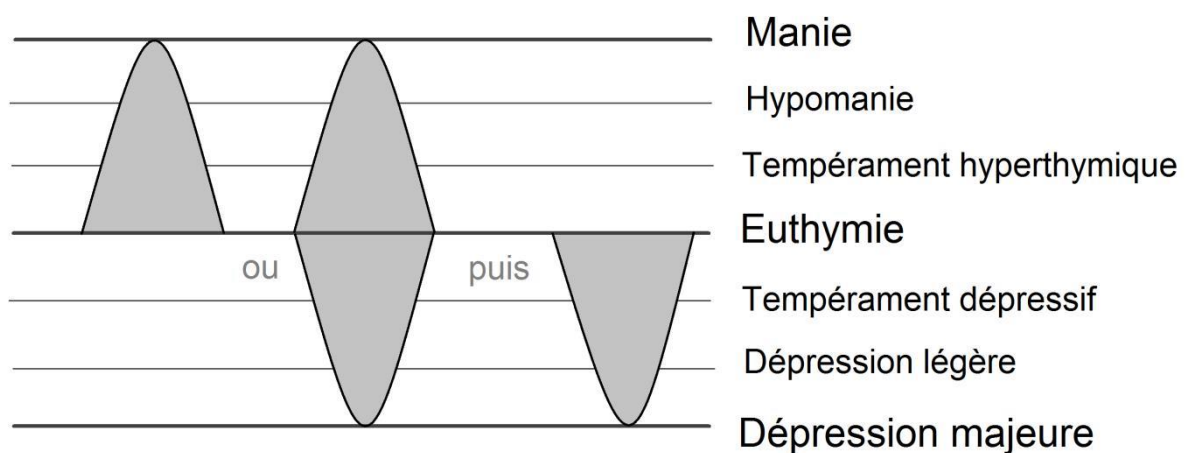


Figure 1: Représentation des troubles bipolaires de type I extrait de « Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques » (Stahl et Muntner, 2010)

1.5.2. Trouble bipolaire de Type II

Le TB de type 2 est caractérisé par l'évolution au cours du temps d'épisodes dépressifs majeurs et d'épisodes hypomaniaques. Cette forme est la plus rencontrée. On en exclut les épisodes maniaques et mixtes (Stahl et Mutner, 2010).

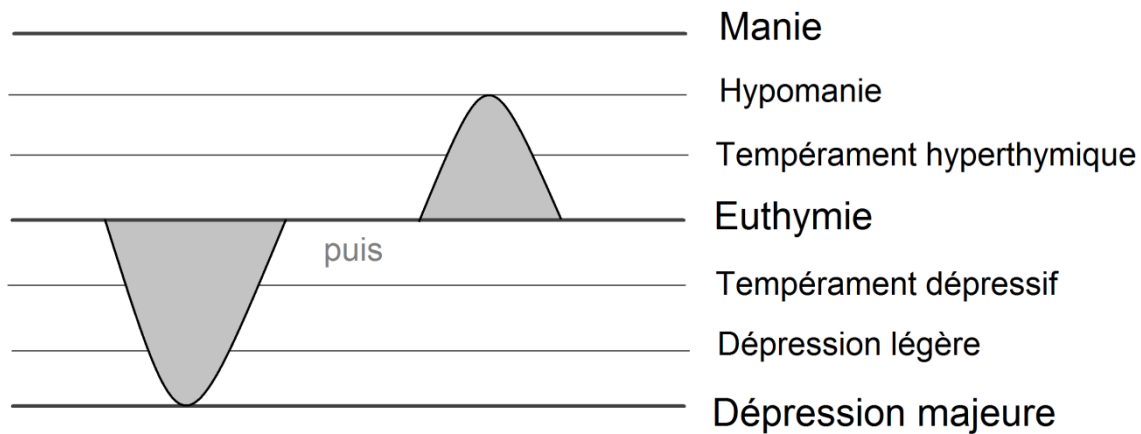


Figure 2. Représentation des troubles bipolaires de type II extrait de « Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques » (Stahl et Muntner ,2010)

1.5.3. Trouble bipolaire de Type III

Cette catégorie de trouble bipolaire ne fait pas l'objet de consensus et n'est pas répertoriée dans les classifications internationales, elle regroupe à la fois les troubles dans lesquels le virage maniaque ou hypomaniaque a été pharmacologiquement induit (Stahl et Mutner ,2010).

1.5.4. Cyclothymie

La cyclothymie concerne les patients présentant une oscillation de l'humeur entre l'hypomanie et la dysthymie sans atteindre les deux extrémités, à savoir l'épisode maniaque ou la dépression majeure au cours des deux dernières années. Dans le cadre des troubles cyclothymiques, les patients peuvent passer par un épisode dépressif majeur qui les pousse à consulter un spécialiste (Stahl et Mutner, 2010).

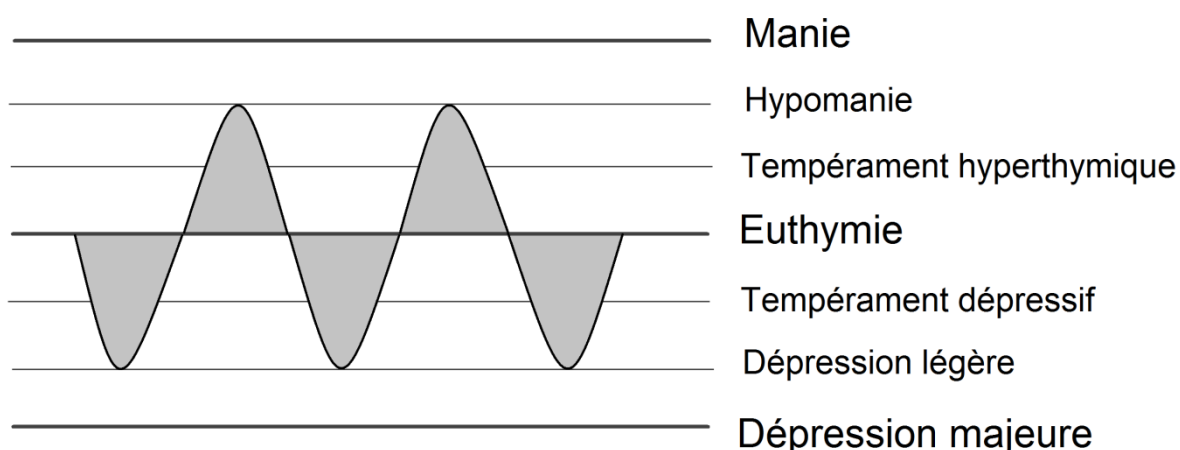


Figure 3 .Représentation des troubles cyclothymiques extrait de «
Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques »
(Stahl et Muntner ,2010)

1.6. Physiopathologie et facteurs de vulnérabilité des troubles bipolaires

1.6.1. Physiopathologie

L'école de santé publique d'AHAWARD, et la banque mondiale de l'organisation mondiale de la santé, dans une vaste étude montre que la bipolarité se place en sixième position en nombre de DALYs (Disability Adjusted Life Years) en utilisant comme indicateur le nombre d'années de vie perdues (Marconot, 2017).

La connaissance de la pathogenèse et de la physiopathologie des TB a progressé rapidement grâce aux progrès des technologies moléculaires. Historiquement, les sautes d'humeur étaient considérées comme résultant d'un déséquilibre des systèmes de neurotransmetteurs monoamines, notamment sérotoninergiques, noradrénergiques et en particulier - les voies dopaminergiques. (Goodwin et Jamison, 2007). Cependant, aucun dysfonctionnement singulier de ces systèmes n'a été identifié. (Goodwin et Jamison, 2007).

Les fonctions endocriniennes altérées par exemple la meilleure preuve que la sérotonine joue un rôle causal dans la physiopathologie de la dépression provient d'études sur « l'épuisement du tryptophane » où une manipulation diététique aiguë est employée produire une baisse transitoire de l'activité de la sérotonine cérébrale en diminuant la disponibilité de son acide

aminé précurseur, tryptophane. Chez les participants en bonne santé sans facteurs de risque de dépression, la déplétion en tryptophane ne produit pas cliniquement des changements d'humeur importants; cependant, récupéré déprimé les patients sans médicament peuvent présenter des résultats brefs, cliniquement pertinents, symptomatologie dépressive (**Smith ,1997**). Fait intéressant, il en est de même pour les patients déprimés, récupérés sous catécholamines avec appauvrissement en alpha-méthyl-para-tyrosine (**Berman et al, 1999**).Globalement, ces preuves suggèrent que l'altération de la fonction sérotonine peut provoquer une dépression clinique dans certaines circonstances, mais n'est ni nécessaire ni suffisante. En outre, les effets dépressogènes de la déplétion en tryptophane sont beaucoup plus apparents chez les personnes qui ont déjà connu des épisodes de dépression que chez les personnes simplement à haut risque de maladie, par exemple en raison d'antécédents familiaux importants (**Ruhe et al.,2007**).Cela suggère qu'une faible fonction sérotonine peut compromettre les mécanismes impliqués dans le maintien de la guérison de la dépression plutôt que d'avoir un effet primaire sur l'humeur de toutes les personnes vulnérables

Ces résultats indiquent également que la diminution de la disponibilité de tryptophane dans le déclenchement de la dépression, en particulier chez des personnes ayant des antécédents de maladie. Il est intéressant de noter qu'un taux faible de tryptophane dans le plasma est l'une des rares constatations raisonnablement solides chez les patients atteints de formes plus sévères de dépression (**Anderson et al, 1990**). Récemment, l'indole amine 2,3-di oxygénase métabolisant le tryptophane a été lié à l'inflammation périphérique. L'inflammation pourrait donc provoquer la dépression chez les personnes vulnérables en diminuant le taux de tryptophane plasmatique et en réduisant l'activité de la sérotonine dans le cerveau. Il est concevable qu'un tel effet puisse expliquer l'efficacité réduite des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine(ISRS) chez les patients déprimés présentant un taux élevé de biomarqueurs inflammatoires (**Uher et al, 2014**). Ces biomarqueurs ont été largement étudiés dans les troubles de l'humeur, y compris l'analyse des taux d'hormones dans le sang et l'urine et l'évaluation de l'état de santé du patient.

Des études actuelles se concentrent davantage sur la modulation de la plasticité synaptique et neuronale dans les régions du cerveau, telles que le cortex préfrontal, l'hippocampe, l'amygdale et d'autres régions du système amygdale et d'autres régions du système limbique, dans le TB. (**Grande et al ,2010**) .En effet, une perte d'épines dendritiques a été signalée dans le cortex préfrontal dans les tissus post-mortem de patients atteints de troubles.

Les altérations cellulaires et moléculaires qui peuvent affecter l'interconnexion neuronale, sont également étudiées dans les TBs, notamment le dysfonctionnement des mitochondries, le stress du réticulum endoplasmique, la neuro inflammation, l'oxydation, l'apoptose et les changements épigénétiques (**Berk et al, 2011**). Cependant, comme cette ligne de recherche est encore à ses débuts, on ne sait pas si le dysfonctionnement de ces voies contribue directement au développement du TB.

D'autres domaines de recherche incluent ceux qui utilisent des cellules souches pluripotentes induites (iPSC) dérivées de patients souffrant de troubles bipolaires, qui ont été utilisées pour examiner l'hyperexcitabilité des neurones dérivés des iPSC55, ou d'autres études qui examinent le rôle possible de l'axe intestin-cerveau. (**Salagre et al, 2017 ; Slyepchenkvo et al, 2016**).

1.6.2. Facteurs de vulnérabilité

1.6.3. Environnement

Bien que les TBs aient une héritabilité élevée, les facteurs environnementaux qui peuvent modifier l'apparition et l'évolution des troubles doivent également être pris en compte.

En général, la littérature sur le rôle des facteurs environnementaux dans les TBs est limitée, bien que plusieurs facteurs environnementaux aient été identifiés. Par exemple, les facteurs de risque périnataux tels que l'accouchement par césarienne (**Chudal et al, 2014**) l'infection grippale maternelle (**Parboosing et al, 2013**), le tabagisme maternel pendant la grossesse (**Talati et al, 2013**) et l'âge paternel élevé (**Frans et al, 2008**) ont été impliqués dans l'augmentation du risque de troubles bipolaires. Les événements de la vie, en particulier les événements indésirables de l'enfance, ont été classiquement décrits comme des facteurs de risque de troubles bipolaires ainsi que comme des prédicteurs d'un accident vasculaire cérébral plus torpide (**Bortolato et al, 2017 ; Jiménez et al, 2017**). L'abus de drogue a le même rôle. En effet, la consommation de cannabis ou d'autres drogues pendant l'adolescence pourrait conduire à l'apparition précoce de troubles bipolaires et à une évolution plus sévère (**Tohen et al, 1998**).

De plus, comme la plupart des patients atteints de TBs présentent un épisode dépressif, ils reçoivent un traitement avec des antidépresseurs sans stabilisateurs de l'humeur, ce qui peut induire des épisodes hypomaniaques ou maniaques (**Pacchiarotti et al, 2013**). Ainsi, l'utilisation d'antidépresseurs pourrait «démasquer» les troubles bipolaires. Les autres thérapies

associées aux changements d'humeur dans les TBs sont les corticostéroïdes, les androgènes, l'électro convulsivothérapie (ECT), l'isoniazide et la chloroquine.

Les conditions médicales associées au risque de troubles bipolaires sont la sclérose en plaques, les accidents vasculaires cérébraux, le lupus érythémateux systémique et les troubles endocriniens (tels que le syndrome de Cushing et la maladie d'Addison). En effet, l'hypothyroïdie infra-seuil a été étroitement associée aux troubles bipolaires à cycle rapide (**Bauer et al, 1990**). De plus, le changement de saison, en particulier de l'hiver au printemps et de l'été à l'automne (**D'Mello et al, 1995**) et une exposition accrue à la lumière (**Bauer et al, 2017**) ont également été décrits comme des déclencheurs de TBs.

1.6.4. Génétique

Le TB est défini comme une maladie à déterminisme complexe associant des facteurs de vulnérabilité génétique et des facteurs environnementaux.

L'existence d'une vulnérabilité génétique vis-à-vis de la maladie maniaco-dépressive est établie depuis longtemps. Elle repose sur l'observation d'une augmentation du risque de présenter la maladie chez les apparentés de premier degré (10%) en comparaison à sa fréquence dans la population générale (1%) (**Mühleisen et al, 2008**).

Les TB sont des troubles génétiquement complexes avec une genèse multifactorielle : à la fois des facteurs génétiques, comme les variants communs et rares, et des facteurs environnementaux (**Mühleisen et al, 2014 ; Lichtenstein et al, 2009**). L'héritabilité des TBs est estimée à 85 %, ce qui est l'un des taux les plus élevés d'héritabilité.

Pour les troubles psychiatriques, même si un modèle multifactoriel d'interaction gène-environnement est considéré comme le plus adapté à ce trouble. Bien que les premières études d'association se focalisaient sur des gènes candidats. Les études d'association à l'échelle du génome (GWAS) ont évalué un grand nombre de variantes communes (polymorphismes à un seul nucléotide sur l'ensemble du génome afin de trouver des associations avec la maladie. Ces études d'association ont produit des résultats robustes et reproductibles attendus depuis longtemps. Actuellement, des associations génétiques significatives ont été détectées dans 18 régions du génome, dont beaucoup ont été reproduites (**Serretti et Mendell, 2008**) (**TABLEAU 01**).

En plus, des variant communs détectés dans les GWAS, les variant rares peuvent également être pertinents pour le développement de la maladie s'ils ont une pénétrance élevée et, par conséquent, transmettent un risque accru de la maladie. Les variant rares sont classés en fonction de leur taille génomique, en groupes de variant mono nucléotidiques des variantes, de petites insertions et délétions et de plus grandes variant du nombre de copies (CNV) ; délétions ou duplications de grandes séquences d'ADN de 1 kb à 3 Mb qui affectent souvent plusieurs gènes). Jusqu'à présent, les résultats les plus complets sont disponibles pour les études CNV, mais par rapport à d'autres maladies neuropsychiatriques comme la schizophrénie, les troubles du spectre autistique et la déficience intellectuelles, ces études sur les TBs n'ont pas produit de résultats solides. Certaines études ont montré l'accumulation de CNV rares chez les patients atteints de TBs, en particulier chez ceux qui présentent une maladie à début précoce (**Malhotra et al, 2011 ; Priebe et al, 2012**).

Une méta-analyse a rapporté une association entre trois CNV et les bipolaires (duplications en 1q21.1 et 16p11.2 et délétions en 3q29 qui avaient toutes été précédemment associées à la schizophrénie (**Jia et al, 2018**).

Tableau 01:Associations génétiques trouvées dans au moins trois études sur des patients souffrant de TBs d'après (**Serretti et Mandell, 2008**)

Gene	Chromosome
DISC	5p15.3
DAT	5q35.1
DRD1	6p21.3
DTNBP1	8p22–11
NRG1	11p13
BDNF	12q21.1
TPH2	13q14–21
5-HT2A	13q33.2
DAO-A/G30	17q11–12
5HTT	22q11.2
COMT	Xp11

2. Glutathion peroxydase

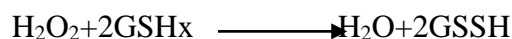
2.1. Définition

Les enzymes glutathion peroxydases (GPx) font partie du système de protection contre la peroxydation lipidique qui comprend la prévention de l'oxydation par des réactions enzymatiques (**Ouled-Haddou et al, 2019**).

La GPx est une sélénoprotéine qui réduit les peroxydes aux dépens de son substrat spécifique. La GPx est effondrée en cas de déficit majeur en sélénium, elle est donc un bon reflet de cette carence (**Ouahabi et Habi, 2019**).

Cependant, sa synthèse étant rénale et hépatique, d'autres facteurs tels que l'insuffisance rénale ou la cytolysse hépatique peuvent modifier sa concentration

Les glutathion peroxydases catalysent la réduction de l'hydroperoxyde lipidique et les peroxydes d'hydrogènes libres en eau (H₂O) par la déshydrogénation du glutathion monomère réduit (GSH) ou d'autres réducteurs biologiques (**Vijay, 2016**).



Elles permettent aussi la détoxification des cellules de certains hydroperoxydes (ROOH) qui sont élevées (**Finaud et al, 2006 ; Sayre et al, 2008**). Elle prévient les cellules de l'accumulation de H₂O₂ qui est toxique en forte concentration, du fait qu'il soit un précurseur d'autres métabolites de l'oxygène beaucoup plus réactifs tels que les radicaux OH.

L'activité de la GPx est particulièrement abondante dans les globules rouges, le foie et les reins. Par ailleurs, la catalase joue un rôle important dans la détoxification de H₂O₂ dans les peroxysomes (**Schrader et al, 2006 ; Valco et al, 2007**).

2.2. Localisation tissulaire et cellulaire de la GPx

La GPx est présente dans la plupart des tissus, mais on la retrouve à des niveaux très variables selon les organes de l'organisme (**Lahsaini, 1998**).

Le foie, les reins et les érythrocytes constituent les structures les plus riches en GPx (**Lawrence et coll, 1974**). Sa localisation est aussi très variable selon les régions du système nerveux.

Au niveau cellulaire, la GPx est présente dans le cytosol et les mitochondries (**Carrier et coll, 1993 ; Zhang et coll, 1989**) et cette localisation témoigne, une fois de plus, d'un large champ d'action par rapport aux catalases qui se retrouvent majoritairement dans les peroxysomes.

2.3. Les différents types de GPx

Cependant, toutes les GPx (définis par homologie) n'utilisent pas de GSH, certaines de ces enzymes sont fonctionnellement identifiées comme des peroxydases dépendantes de la thiorédoxine contenant une Cystéine (Lubos *et al*, 2011).

- **GPx-1 (GPx classique ou cGPx)**

La GPx-1 est aussi appelée GPx cytosolique, GPx cellulaire, GPx cytoplasmique ou GPx spécifique aux érythrocytes (puisque'elle est exprimée en grande quantité dans les globules rouges). En 1957, Mills a été le premier à décrire l'activité GPx et croyait que sa fonction était de protéger les érythrocytes contre l'hémolyse entraînée par l'oxydation (Mills, 1957). La GPx-1 est ubiquitaire. Cette protéine est un homotétramère de 85-kDa avec des sous-unités de 22-23 kDa contenant chacune un résidu de sélénium. Elle réduit les hydroperoxydes solubles comme le H₂O₂ et quelques hydroperoxydes organiques comme les hydroperoxydes d'acide gras, de cumène ou de t-butyl.

Le gène GPx-1 humain est situé sur le chromosome 3p21.3, qui code pour une protéine de 201 acides aminés (Mullenbach *et coll*, 1987) qui contient un polymorphisme de la substitution cytosine-thymine (C > T) (rs1050450) au codon 198 et 197, ce qui entraîne des variations Pro198Leu et Pro197Leu. La variante Leu a été signalée comme étant associée à une réduction de 40 % de l'activité de GPx-1 et à une susceptibilité accrue aux tumeurs (Yumi *et al*, 2011).

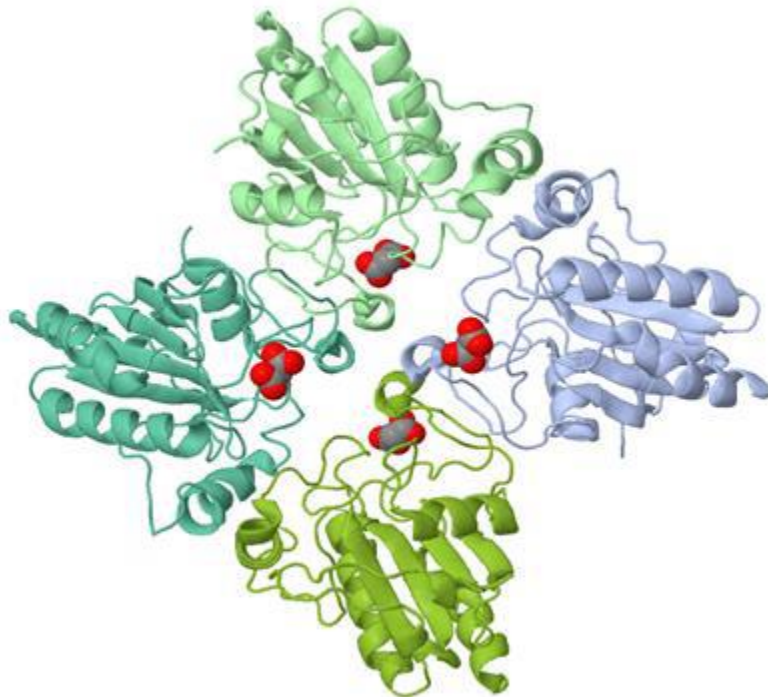


Figure 04 : Structure cristallographique de GPx1 (Kavanagh *et al*, 2005)

- **GPx-2 (GPx gastroduodénale ou GPx-GI)**

La GPx-2 a tout d'abord été découverte dans les cellules gastroduodénales des rongeurs. Cette prépondérance dans les cellules intestinales laisse supposer un rôle probable de détoxification des oxydants d'origine alimentaire (Chu et Doroshov, 1993). Cette protéine a une séquence d'acides aminés identique à 65 % et une séquence de nucléotide identique à 60 % à celle de la GPx-1 (Lmai et Naka-gawa, 2003). Ces deux dernières GPx ont des spécificités de substrats similaires; elles réduisent les peroxydes d'hydrogène solubles ou les hydroperoxydes d'acides gras rapidement, mais ne réduisent pas les hydroperoxydes de phospholipides.

- **GPx-3 (GPx plasmatique ou pGPx)**

Cette troisième forme de GPx est aussi appelée GPx extracellulaire. Elle a été découverte pour la première fois dans le plasma humain (Takahashi et al, 1987 ; Madipati et Marnett, 1987). Ce tétramère a des sous-unités de 23-25 kDa et a environ 40-50 % d'homologie avec GPx1 (Takahashi et al, 1990). La GPx3 permet le transport du sélénium (environ 20% du sélénium plasmatique sont retrouvés dans le GPx3) (Bordeneuve, 2019).

- **GPx-4 (phospholipide hydroperoxydes glutathion peroxydase ou PHGPx)**

C'est une enzyme qui a la capacité de détoxifier les hydroperoxydes lipidiques, notamment ceux dérivés des phospholipides membranaires (déstabilisation des membranes), elle a un rôle primordial pendant le développement du fœtus, et par son action anti apoptotique, elle est impliquée dans la prévention des maladies neurodégénérative comme Alzheimer (Labunskyy et al, 2014).

- **GPx-5 (anciennement nommée MEP24 -mouse epididymalprotein of 24 kDa)**

La GPx-5 est la dernière GPx à avoir été découverte (Ghyselink et Dufaure, 1990). C'est la seule GPx qui ne nécessitant pas de sélénium. Elle est exprimée au niveau de l'épididyme. (Vernet et al, 1997) ont démontré que la protéine GPx-5 est sécrétée par l'épidyme et se lie aux spermatozoïdes. Ces chercheurs ont mis l'hypothèse que la GPx-5 a probablement un rôle important dans la maturation des spermatozoïdes et la fécondation.

- **GPx-6**

La GPx6 est la seule forme sécrétée, elle est retrouvée exclusivement au niveau de l'épithélium olfactif et lors du développement embryonnaire, son rôle est encore méconnu (**Mangiapane et al, 2014**).

2.4. Glutathion peroxydases séléno-dépendantes et indépendantes

Le Sélénium est un micronutriment d'une grande importance nutritionnelle jouant un rôle fondamental dans de nombreuses fonctions biologiques notamment contre le stress oxydatif et les maladies auto-immunes (**Lehsaini, 1998**).

Il y a 6 à 12 mg de sélénium dans le corps dont 45 à 50% dans le muscle, 30% dans le foie, 3,6% dans le rein et 2,3% dans le cerveau. Le plasma contient 3% de Sélénium, dans les érythrocytes le taux est de 4 à 5% (**Schrauzer, 2012**).

A ce jour 25 sélénoprotéines ont été décrites. Ces protéines incorporent le Se sous forme d'un 21ème acide aminé, la sélénocystéine (SeCys) codée par le codon UGA, qui est normalement considéré comme un signal d'arrêt (**Song et al, 2014**).

Le dernier groupe d'enzymes connu pour posséder des propriétés antioxydantes importantes sont les glutathion peroxydases.

La famille des GPx comprend jusqu'à présent huit membres (GPx1-GPx8) identifiés ; cinq d'entre eux (GPx1-4 et GPx6) contiennent de la SeCys dans le site catalytique et les trois autres, sont des protéines contenant de la Cys (**Cheng et al, 2019**).

Les glutathions peroxydases séléno-indépendantes, telle la glutathion-S-transférase, réduisent seulement les hydroperoxydes organiques et non le peroxyde d'hydrogène (**Prohaska et coll, 1977**).

La seconde famille, les peroxydases séléno-dépendantes, comprend quatre enzymes ayant des affinités différentes pour les substrats qu'ils réduisent. La glutathion peroxydase classique, la GPx-1, a été la première à être isolée et séquencée. La glutathion peroxydase plasmique (GPx-P) (**Takahashi et coll, 1987**), tétramère de 92 kD se retrouve majoritairement dans le milieu extra-cellulaire.

Leurs substrats sont, tout comme ceux de la GPx-1, le peroxyde d'hydrogène et les

Hydroperoxydes organiques. Le phospholipide hydroperoxyde glutathion peroxydase (PHGPx), monomère de 20 kDa, se distingue de la GPx-1 par sa capacité à réduire les hydroperoxydes phospholipidiques liés aux membranes cellulaires. En fin, la glutathion peroxydase gastro-intestinale (GPx-G 1) (Chu et coll, 1993) se retrouve seulement dans le tractus intestinal et le foie.

2.5. Gluthation peroxydase1 et troubles neurologiques

Le stress oxydant (SO) est un syndrome résultant d'un déséquilibre entre les systèmes de défense antioxydants et la production de radicaux libres. Ce déséquilibre peut être dû à un déficit nutritionnel en antioxydants, à une surproduction endogène ou à une exposition environnementale à des facteurs pro oxydants (Collard, 2014).



Figure 5. Le stress oxydant induit par un déséquilibre entre pro-oxydant et système antioxydant (Bekaddour, 2007)

Le SO est considéré comme l'un des mécanismes physiopathologiques impliqués dans diverses pathologies, notamment les troubles neurologiques (par exemple, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson). (Fung, 2019), et psychiatriques (par exemple, la schizophrénie et l'autisme). (Fung, 2019)

Des études récentes suggèrent que le stress oxydatif pourrait être impliqué dans la physiopathologie du TB (Andreazza et al, 2008).

Le système d'anti-oxydation joue un rôle clé dans l'homéostasie de redox cellulaire. Des études précliniques et cliniques ont montrés que la production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'épuisement des défenses antioxydants sont responsables de l'altération de la structure

cérébrale. Cette hypothèse est connue sous le nom d'hypothèse du stress oxydatif de trouble dépressifs». (Michel et al, 2007 ; Michel et al, 2010).

L'augmentation des ROS et l'expression accrue des gènes contrôlés par le SO ont été corrélées avec la pathogenèse et la progression du trouble dépressif majeur (Lindqvist et al, 2017 ; Mello, 2016). Le cerveau a l'exception que toute autre organe du corps est le plus susceptible d'être endommagé par une augmentation des ROS, car il est le principal consommateur d'espèces réactives d'oxygène(ROS), et il est riche en lipides oxydables(Shieber, 2014). Cette consommation élevée d'oxygène peut conduire à une surproduction de ROS (Belleau, 2019).

Le déséquilibre entre les ROS et les défenses antioxydants conduit à une dérégulation des fonctions cérébrales et des anomalies de la signalisation neuronale (Stefanateau, 2018).

Bien que l'augmentation des ROS soit à l'origine de maladies, un niveau physiologique de radicaux libres est recommandé pour le bon fonctionnement de l'organisme.

La GPX-1 joue un rôle majeur dans les processus neuronaux. Il protège le corps des dommages oxydatifs en affectant la croissance, le développement et la plasticité des neurones. (Raquel et al, 2016).

L'estimation de l'activité des enzymes antioxydants, telles que la catalase (CAT) et le superoxyde dismutase (SOD), ainsi que le GSH, indiquent le rôle de l'OS dans la dépression.

Les preuves cliniques suggèrent que les niveaux des enzymes antioxydantes augmentent ou diminuent au cours de la dépression (Salim, 2017). Par exemple, l'activité de la GPx est réduite chez les patients souffrant de dépression, ce qui entraîne une accumulation de ROS. Cette activité réduite de la GPx est également corrélée à la gravité de la dépression et la neuroprogression (Robaczeweska, 2016). Cependant, d'autres recherches n'ont pas trouvé de différence significative dans le niveau de GPx chez les patients souffrant de dépression par rapport aux témoins (Vavakova, 2015).

Matériel et méthodes

1. Type et intérêt de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique de nature analytique transversale (cas/témoins) réalisée auprès de la population de la wilaya de Tlemcen.

Ce travail avait pour objectif principal de mesurer l'activité enzymatique de la GPx érythrocytaires chez des patients atteints de troubles bipolaires.

2. Echantillonnage et Recueil d'informations

2.1. Population étudiée

L'échantillonnage a permis d'inclure 11 sujets souffrant de trouble bipolaire, suivis au niveau du service de psychiatrie de CHU Tlemcen et de 16 sujets sains.

Les patients ainsi que les sujets sains ayant participé étaient informés du but et du déroulement de l'étude.

Questionnaire :

La collecte des données a été effectuée grâce à un questionnaire comprenant des informations relatives à l'identification des patients (nom, prénom, âge, sexe...) (**en annexe**) dans un but d'identifier :

- ✓ les données socio-économiques
- ✓ des données médicales

Le dossier médical des patients était un autre support pour toutes informations complémentaires concernant leurs pathologies, l'histoire de suivi de la maladie et les antécédents personnels et familiaux.

Des témoins sains ont été aussi sélectionnés de la même façon.

3. Prélèvements sanguins et préparation des échantillons

Le sang est prélevé par ponction sur la veine du pli du coude, le sang prélevé est recueilli sur des tubes héparine de lithium.

Les échantillons sanguins sont codés, ensuite centrifugés à **3000tr/min** pendant 10 minutes, le plasma ainsi que le culot recueilli sont conservé à **-70°C** jusqu'à leur utilisation.

Les dosages sont réalisés dans le laboratoire Chimie Analytique et Electrochimie, au sein du département de Biologie, Faculté des Sciences de la nature, de la Vie, Terre et Univers, Université Abou BekrBelkaid, Tlemcen.

4. Dosage des glutathions peroxydases(GPx)

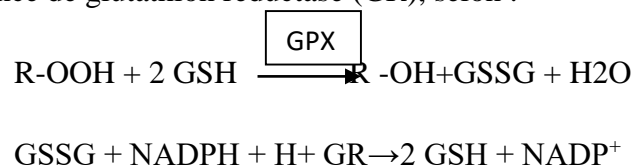
Les enzymes antioxydantes sont largement distribuées et présentes dans les différentes cellules, nous avons choisi de les doser au niveau du culot érythrocytaire

4.1.Méthode de dosage de l'activité du glutathion peroxydase (GPx)

❖ Principe

La technique de dosage de la GPx retenue dans le cadre de ce travail est fondée sur celle utilisée par de Paglia et Valentine (**Paglia et Valentine, 1967**). En modifiant légèrement la méthode.

Le glutathion réduit (GSH) est oxydé en glutathion (GSSG) par un peroxyde organique (tertbutyl hydroperoxyde, t-Bu-OOH) et GPx comme catalyseur. Le glutathion oxydé produit est recyclé à son état réduit par le b-Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Réduit (NADPH) en présence de glutathion réductase (GR), selon :



L'oxydation du NADPH en NADP⁺ s'accompagne d'une diminution de l'absorbance à 340 nm (le signal analytique). Le taux de diminution de l'absorbance est directement proportionnel à l'activité GPx dans l'échantillon car la concentration en GPx active est le facteur limitant la vitesse des réactions couplées (**Mannervik, 1985**).

La réaction biochimique a été réalisée à 25 °C pH7, et a commencé par l'ajout d'hydroperoxyde de tertbutyle (t-Bu-OOH).

4. 2. Dosage de la GPx érythrocytaire

4.2.1. Préparation de lysat

Après décongélation, les globules rouges (culot) sont lysés au 1/10 dans l'eau désionisée

4.2.2. Préparation de l'hémolysât

Dilution du lysat 1/10 au ^{1/2} dans le Drabkin doublement concentré au moment du dosage

Dans une micro cuve avaient été mis dans l'ordre :

- 900 μL tampon Tris
- 25 μL hémolysât ou tampon tris pour le contrôle
- 20 μL Glutathion
- 20 μL Glutathion réductase
- 20 μL NADPH

On avait agité par retournement et on avait attendu une minute avant d'ajouter 20 μL de tBOOH.

Après agitation par retournement, l'évolution de la densité optique avait été suivie.

4.3. Dosage de l'hémoglobine

Dans une cuve on avait mélangé 1mL de Drabkin dilué avec 20 μL du lysat au 1/10. Attendre 20 mn après agitation par retournement, et noter l'absorbance de la solution à 546 nm.

L'activité de GPX 1 est exprimée en U/g Hb et est calculée comme l'activité de GPx en U/L divisée par les concentrations d'Hb en g/L.

5. Analyse statistique

L'analyse statistique des données avait été effectuée par le logiciel **MINITAB version 16** et **Excel 2007**. Les résultats sont exprimés pour les variables quantitatives en moyenne et écartype.

Le test de Kolmogorov Smirnov avait été utilisé pour vérifier si la distribution suivait une loi normale ($p > 0,05$). Les résultats étaient exprimés par la moyenne arithmétique plus ou moins l'écart type ($X \pm \sigma$). Du fait de la normalité de la distribution, le choix s'était porté sur des tests paramétriques: le test *t* de Student pour comparer entre deux moyennes, et le test du Khi 2 pour comparer entre les pourcentages.

Le seuil de significativité avait été fixé à $P < 0,05$.

Résultats et discussion

1. Caractéristiques de la population étudiée

Notre étude avait été réalisée sur un échantillon total de 27 individus, 11 patients ont été inclus dans cette étude qui répond au critère de diagnostic de trouble bipolaire DSMV et 16 témoins sont inclus aussi.

Les résultats de cette étude sont présentés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyennes \pm écart type pour les variables quantitatives.

Tableau 02 : caractéristiques de la population d'étude.

		Cas	Témoins	P-valeur
Age (ans)		33,73\pm7,82	33,88\pm9,99	P>0,05
Genre (%)	Homme	54,54%(6)	50% (8)	P>0,05
	Femme	45,45% (5)	50% (8)	
IMC (kg /m ²)		25,9641 \pm4, 423	26,61\pm4,61	P>0,05
Niveaux d'instruction (%)				P>0,05
<Secondaire		63,63%(7)	31,25%(5)	
Secondaire		18,18%(2)	25%(4)	
>Secondaire		18,18%(2)	43,75%(7)	
Situation familiale				P>0,05
Célibataire		45,45% (9)	43,75% (7)	
Maries		25% (4)	56,25% (9)	
Divorce		18,16% (2)	0%	

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart-type.

1.1. L'âge

Les caractéristiques de la population étudiée montrent que l'âge moyen est de **33,73 \pm 7,82** ans et **33,88 \pm 9,99** ans pour les malades et les témoins respectivement (**Tableau 02**).

La p-value est égale à (**p=0,966**), on déduit qu'il n'existe aucune différence significative d'âge entre les cas et les témoins.

1.2. Le Sexe

Les femmes représentent **45,45%** des sujets malades par rapport à **50%** de sujets sains.

Les hommes représentent **54,54%** des sujets malades par rapport à **50%** de sujets sains.

1.3. L'IMC

L'IMC avait été calculé par le ratio du poids en kg sur la taille en m².

La moyenne de l'IMC de la population malade étudiée est de **25,96± 4, 42 kg /m²**, celle des témoins est de **26,61±4,61 kg /m²**.

L'IMC avait été réparti en 5 classes, selon les recommandations de l'OMS (2018) : un IMC insuffisant <19 kg/m², normal compris entre 19 et 25kg/m², une classe en surpoids avec un IMC entre 25 et 30 kg/m², un IMC entre 30 et 35kg/m² pour l'obésité et enfin un IMC supérieur à 35kg/m² et qui comprenait les individus avec obésité morbide (**Ouahabi et Habi, 2020**).

La p-value calculée par la loi de Student concernant l'IMC est égale à (**p=0,719**), on déduit qu'il n'existe aucune différence significative d'IMC entre les cas et les témoins et on remarque aussi que les cas et les témoins ont un IMC normal.

1.4. Niveau d'instruction

La plus part de nos patients ont un niveau d'instruction au-dessous du secondaire avec une fréquence de **63,63%**. Du côté des témoins, le cycle au-dessus du secondaire représente la fréquence la plus élevée **43,75%**. La p-value est égale à (**p=0,228**), les résultats ne sont pas significativement différents entre les cas et les témoins.

1.5 Situation familiale

On note que presque la moitié des patients sont célibataire **45,45%**, en ce qui concerne les témoins plus que la moitié sont mariés **56,25%**.

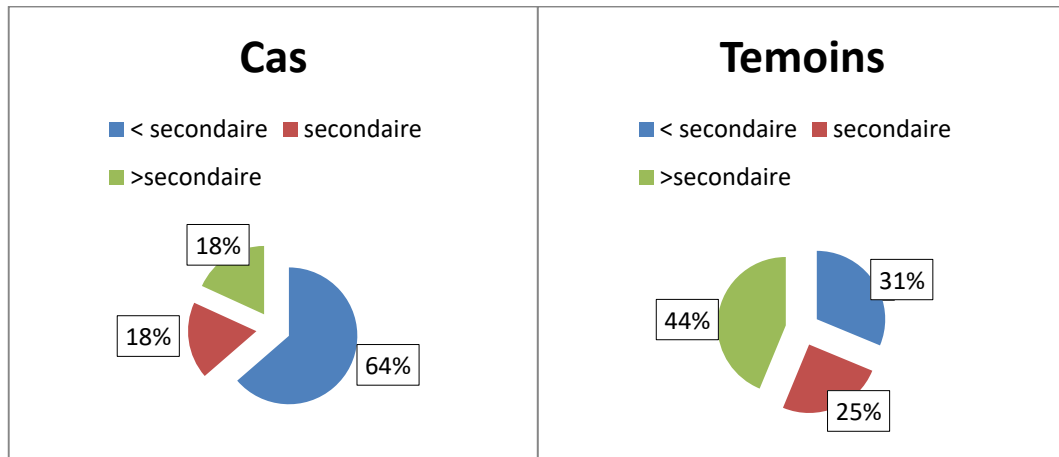


Figure 6. Répartition des TB et des témoins selon le niveau d'instruction.

2. Caractéristiques médicales

Selon le tableau 03, **81,81%** des patients avaient des antécédents familiaux de trouble psychiatrique.

Tableau 03 : Caractéristiques médicales

		Cas	Témoins	P-valeur
L'âge de début de la maladie (ans)		22,36±4,86	/	/
La durée de la maladie (ans)		11,45±10,17	/	/
Tabac	oui	45,45%(5)	25%(4)	P>0,05
	non	54,54%(6)	75 %(12)	
Antécédent Familiaux De trouble psychiatrique	oui	81,81%(9)	/	/
	non	12,5% (2)	/	

3. Taux de l'activité enzymatique de la GPx1

L'activité de la GPx 1 est de **101,2 ±35,85**U/g Hb pour les cas et de **116,1± 35,84** U/g Hb pour les témoins.

On remarque que l'activité de la GPx1 est diminuée chez les cas par rapport aux témoins, la différence est non significative (**P=0,303**)

Tableau 04 : Concentration moyenne en GPx1 chez les différents groupes étudiés

	Cas	Témoins	P-Value
Taux de GPx1 (U/g Hb)	101,2 ±35,85	116,1± 35,84	P>0,05

Discussion

Les GPxs sont considérées comme les protéines les plus importantes de la famille des sélénoprotéines. Elles peuvent neutraliser les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote réactif. Cette famille joue un rôle crucial, ayant la capacité de piéger les radicaux libres. Ceci contribue à son tour à prévenir la peroxydation lipidique et à maintenir l'homéostasie intracellulaire ainsi que l'équilibre redox (**Gill and Tuteja, 2010**).

La plupart du temps, leurs activités dépendent d'un micronutriment ; le sélénium. Pour cette raison, la GPX est souvent appelée peroxydase de sélénocystéine, puisque la sélénocystéine est un acide aminé clé des sélénoprotéines (**Ighodaro and Akinloye, 2018**). Un taux plus faible de GPx1 peut également être impliqué dans la pathophysiologie de nombreux troubles neurologiques et psychiatriques notamment la dépression (**Kodykova et al, 2009**).

C'est pour cette raison, qu'il nous a semblé important de doser la GPx1, la première ligne de défense contre le stress oxydatif et savoir s'il existe des relations entre ce paramètre et le TB. Les principaux résultats de cette recherche ont montré que :

La moyenne d'âge est de **33,73±7,82 ans** dans le groupe des cas et celle des témoins égale à **33,88±9,99ans**.

Dans notre échantillon, L'IMC dans le groupe des cas est de **25,96 ± 4,42 kg /m²** et il est de **26,61±4,61kg /m²** pour les témoins, le test *t* n'a pas montré de différence significative entre les cas et les témoins et on remarque que les cas et les témoins ont un IMC normal.

D'après **Besançon, 2016**, le TB semble plus fréquent chez les sujets célibataires jamais mariés, les taux sont encore plus élevés chez les sujets séparés et les sujets divorcés. Dans notre population, on note que **45,45%** des cas sont célibataires par contre chez les témoins la moitié des témoins sont mariés, d'après le test du khi deux ; nous n'avons pas remarqué de différence significative en ce qui concerne la situation familiale entre cas et témoins ($p=0,228$).

Les personnes atteintes de troubles bipolaires peuvent aussi avoir des problèmes de comportement, avoir des problèmes relationnels, ou avoir de mauvais résultats à l'école ou au travail (**Besançon, 2016**). D'après nos résultats, on note que le niveau d'instruction au-dessous du secondaire (c'est à dire primaire et moyen) représente la fréquence la plus élevée chez les cas **63,63%** par contre, cette fréquence est de **31,25%** chez les témoins et le niveau au-dessus du secondaire représente **43,75%**, aucun lien statistique n'est retrouvé ($p=0,228$).

L'âge moyen du début du trouble bipolaire est de **22,36±4,86 ans**. Cela est confirmé par les résultats de **Goodwin et Jamison** qui montrent que les troubles bipolaires commencent chez les jeunes, avec un âge moyen d'apparition d'environ 20 ans (**Goodwin et Jamison, 2007**).

On remarque aussi que **45,45%** des cas sont des fumeurs par contre chez les témoins, on note une fréquence de **25%** (**P>0,05**). Ce résultat ne concorde pas avec la littérature, qui stipule que les personnes atteintes de troubles bipolaires peuvent aussi avoir des problèmes d'addiction, par exemple l'abus d'alcool ou des substances illicites (**Charles, 2016**).

Concernant les antécédents familiaux de troubles psychiatriques, on remarque que **81,81%** des patients ont des antécédents de trouble psychiatrique dans leurs familles.

Toutefois, d'après le **tableau 04**, le test de Student montre une baisse non significative de l'activité de cette sélénocoenzyme chez les patients atteints de TB par rapport aux témoins, dont la moyenne était de **101,2 ± 35,89 U/g Hb** chez les cas et de **116,1 ± 35,84 U/g Hb** chez les témoins. D'après Oczan et al, l'activité de la GPx1 était significativement plus faible chez les patients atteints de troubles affectifs par rapport aux témoins (**Oczan et al, 2004**).

Conclusion Générale

Le trouble bipolaire constitue un problème majeur de santé publique et les coûts directs et indirects représentent plusieurs milliards d'Euros dans le monde (**Plaussau, 2006**). Malheureusement, cette pathologie fait l'objet de très peu d'étude, surtout dans notre pays.

Sur la base des résultats de cette étude, la prévalence globale des TBs ne semble pas varier en fonction du sexe. En revanche, l'âge du début des troubles est très variable et la précocité d'apparition de la maladie est associée à une sévérité des troubles ainsi qu'à un mauvais pronostic. D'après **Leboyer**, les troubles débutent en moyenne entre 17 et 27 ans, nos résultats concordent avec cette étude (**Leboyer, 2005**).

Ce travail n'a pas permis de donner un réel aperçu sur les facteurs de risque impliqués dans la pathogénèse du trouble bipolaire au niveau de la région de Tlemcen. Aucun lien statistiquement significatif n'a été retrouvé concernant les paramètres sociodémographiques, les antécédents personnels et familiaux de trouble bipolaire.

La GPx-1 peut être un marqueur de stress chronique chez les femmes et les hommes avec différents niveaux de gravité de la dépression, ce marqueur peut être utile pour proposer un diagnostic précoce, et évaluer la gravité de la maladie.

Les résultats de ce modeste travail constituent une base d'un travail à poursuivre et à améliorer pour une étude beaucoup plus approfondie pour améliorer la compréhension de la survenue de troubles bipolaires dans la population de l'ouest Algérien et même en Algérie. Il convient d'approfondir d'avantage les recherches sur ces marqueurs antioxydants et ce en multipliant les études de cas afin de chercher un lien entre le stress oxydatif et le trouble bipolaire.

Par ce travail, nous espérons contribuer à la sensibilisation de la population à risque sur le rôle de l'environnement et les habitudes de vie dans la lutte contre cette maladie.

Références Bibliographiques

A

AKISKAL.HS.”Mood Disorder: Clinical Features. «in SadockBJ,Sadock V J (ed).2005.kaplan et Sadock’s Comprehensive Textbook of psychiatry.Lippincot Williams &Wilkins :Philadelphia.

B

BERC, M. et al. Pathway’s underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci.Biobehav.Rev.* 35, 804–817 (2011).

BERMAN RM, NARASIMHAN M, MILLER HL et al. Transient depressive relapse induced by catecholamine depletion: potential phenotypic vulnerability marker? *ArchGenPsychiatry* 1999;56:395-403.

B. MANNERVIC, Glutathione peroxidase, *MethodsEnzymol.* 113 (1985)490–495.

BORDENEUVE H, 2019 : Oligoéléments (zinc et sélénium) et alimentation : dans quel cadre proposer une supplémentation? Thèse doctorat en pharmacie, faculté des sciences pharmaceutiques ; 30p.

D

D.E. PAGLIA, W.N. VALENTINE, Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase, *J. Lab. Clin. Med.* 70(1967) 158–169.

E

EDUARD VIETA. Michael Berk^{2,3,4}, Thomas G. Schulze^{5,6,7,8,9}, André F. Carvalho^{10,11}, Trisha Suppes^{12,13}, Joseph R. Calabrese^{14,15}, Keming Gao^{14,15}, Kamilla W. Miskowiak^{16,17} and Iria Grande¹ .*Bipolar disorder*.18008 (2008).

G

GOODWIN, F; JAMISON, K. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression.* (Oxford Univ. Press, 2007).

GUY BESANCON., 2016 : Manuel de psychopathologie. Dunod, 1993 pour la première édition, 5 rue Laromiguière, 75005 Paris ; p51-52., 240p.

I

I.GASM ET J.-F.ALLILAIRE., 2003 : Psychiatrie de l'enfant, de l'adolescent et l'adulte .Masson Editeur., 21, rue Camille Desmoulins -92798 Issy-les-Moulineaux Cedex9 ; p 311-312. ; 407p.

J

JESSICA B., 2019:Rôle de la sélénoprotéine P et de la glutathion peroxydase 3 dans le phénotype des macrophages et la régénération musculaire. Thèse de doctorat. Université de Claude Bernard Lyon 1 ; 61p.

JIA-QIANGHUAGA,B, Ji-Chang Zhouc,d, Yuan-Yuan Wua, Fa-Zheng Rena,b, Xin Gen Leia,eRole of glutathione peroxidase 1 in glucose and lipid metabolism-related Diseases. 0891-5849.2018.

L

LAHSAINI A, 1998 : Impacts fonctionnels de l'anoxie sur les neurones glutamatergiques de l'hippocampe chez des souris transgéniques surexprimant la glutathion peroxydase humaine. Exigence partielle de la maîtrise en biophysique. Université du Québec à Trois-Rivières ; 15-16p.

LAHSAINI A, 1998 : Impacts fonctionnels de l'anoxie sur les neurones glutamatergiques de l'hippocampe chez des souris transgéniques surexprimant la glutathion peroxydase humaine. Exigence partielle de la maîtrise en biophysique. Université du Québec à Trois-Rivières ;17-18p.

LAHSAINI A, 1998: Impacts fonctionnels de l'anoxie sur les neurones glutamatergiques de l'hippocampe chez des souris transgéniques surexprimant la glutathion peroxydase humaine.Mémoire de Master. Université du Québec à trois-rivières; 30p.

M

MARCONOT D, 2017: Sujet âgé bipolaire hospitalisé en psychiatrie: Quelles prises en charge et quels référentiels choisir? Thèse Doctorat., Université de Toulouse III Paul Sabatier. Toulouse ; 25p.

MARCONOT D, 2017: Sujet âgé bipolaire hospitalisé en psychiatrie: Quelles prises en charge et quels référentiels choisir? Thèse Doctorat ., Université de Toulouse III Paul Sabatier. Toulouse ; 27p.

MARIANNE B ,2009 : Etude des glutathion peroxydase -1 et-4 dans les circulations sanguines des femmes prééclampsiques et de leurs fœtus. Grade de maîtrise. Université Laval Québec ; 23-25p.

MICHEL, T.M. et al. (2007) Evidence for oxidative stress in the frontal cortex in patients with recurrent depressive disorder - a post-mortem study. *Psychiatry Res.* 151, 145–150 ; Michel, T.M. et al. (2004) Cu, Zn- and Mn-superoxide dismutase levels in brains of patients with schizophrenic psychosis. *J. Neural Transm.* 111, 1191–1201.

MUHLEISEN, T. W. et al. Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *Nat. Commun.* 5, 3339 (2014) ; Lichtenstein, P. et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 373, 234–239 (2009).

S

SALIM, S. (2017) Oxidative stress and the central nervous system. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 360, 201–205.

STAHL SM, MUNTNER N. Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques. Paris, France: Médecine sciences publications, impr. 2010; 2010. xiv+1116 p.

T

TUNCEL OK, Sarisoy G, Bilgici B, Pazvantoglu O, Cetin E, Unverdi E, Avci B, Boke O (2015) Oxidative stress in bipolar and schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 228(3):688–694. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.04.046>.

U

UHER, TANSEY KE, DEW T et al. An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. *Am J Psychiatry* 2014; 171:1278-86.

V

VALTON A C ,2016 : Comprendre les troubles bipolaires .Thèse de Doctorat., Université de Lille 2 ; 26-27p.

Vavakova, M. et al. (2015) Markers of oxidative stress and neuroprogression in depression disorder. *Oxidat. Med. Cell. Longev.* 2015, 12 Article ID 898393.

Résumé

ملخص

الاضطراب ثنائي القطب هو اضطراب نفسي حاد وشائع يتسم بتقلبات المزاج. إن إنزيمات الجلوتاثيون بيروكسيديز (GPx) هي جزء من نظام الحماية ضد الأكسدة. تلعب هذه الإنزيمات دورًا رئيسيًا في الاضطرابات العصبية عن طريق تحييد بيروكسيد الهيدروجين المتولد بكثرة. هذه الدراسة مخصصة لنشاط خلايا الدم الحمراء GPx في مرضى الاضطراب ثنائي القطب في غرب الجزائر. مجتمع الدراسة هم في الغالب من الذكور. كان قياس نشاط GPx كرات الدم الحمراء، معبراً عنه $U / g Hb$ ، $101,2 \pm 35,85$ و $116,1 \pm 35,84$ للحالات والضوابط على التوالي. تظهر نتائج ناقصان في تعبير GPx1 في الحالات مقارنة بعناصر التحكم التي يجب تأكيدها من خلال مزيد من الدراسات. الكلمات المفتاحية: اضطراب ثنائي القطب ، جلوتاثيون بيروكسيديز كرات الدم الحمراء ، غرب الجزائر.

Abstract

Bipolar disorder is a severe and common psychiatric disorder characterized by mood fluctuations. The enzymes glutathione peroxidase (GPx) are part of the protective system against oxidative damage. These enzymes play a key role in neurological disorders by neutralizing massively generated hydrogen peroxide. This study is devoted to the activity of erythrocyte GPx in patients with bipolar disorder in western Algeria. The study population is predominantly male.

The measurement of erythrocyte GPx activity, expressed as U/g Hb, was $101,2 \pm 35,85$ U/g Hb and $116,1 \pm 35,84$ U/g Hb for cases and controls respectively. These results show an decrease in GPx1 expression in cases compared to controls that should be confirmed by further studies.

Key words: Bipolar disorder, erythrocyte glutathione peroxidase, western Algeria.

Résumé

Le trouble bipolaire est un trouble psychiatrique grave ; et fréquent caractérisé par des fluctuations de l'humeur, Les enzymes glutathion peroxydase (GPx) font partie du système de protection contre les dommages oxydatifs. Ces enzymes jouent un rôle primordial dans les troubles neurologiques en neutralisant le peroxyde d'hydrogène généré massivement. Cette étude est consacrée à l'activité de la GPx érythrocytaire chez les patients atteints de troubles bipolaires dans l'ouest algérien. La population d'étude est à prédominance masculine.

La mesure de l'activité de la GPx érythrocytaire, exprimée en U / g Hb est de $101,2 \pm 35,85$ U / g Hb et $116,1 \pm 35,84$ U / g Hb pour les cas et les témoins respectivement. Ces résultats

montrent une diminution de l'expression de la GPx1 chez les cas par rapport aux témoins qu'il conviendrait de confirmer par des études ultérieures.

Mots clés : Trouble bipolaire, glutathion peroxydase érythrocytaire,, ouest algérien.