

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

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

*Département de Biologie
Laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie*

MEMOIRE



Présenté par

GHOUNANE IMANE

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En

«Biologie Moléculaire et Cellulaire »

Thème

***Taux plasmatique de Zinc chez les patients atteints de
troubles bipolaires dans la wilaya de Tlemcen***

Soutenu..., devant le jury composé de :

Présidente	Mme Dali Sahi M	Professeur	Université Tlemcen
Examinatrice	Medjati-Dennouni Nouria	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrant	Harek Yahia	Professeur	Université de Tlemcen

Année universitaire 2020/2021

REMERCIEMENTS

Avant tout, nous remercions Allah le Tout Puissant pour nous avoir aidés à réaliser ce travail. Cette mémoire est dédiée À mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études, merci d'être toujours là pour moi.

J'exprime tout d'abord mes sincères remerciements à madame DENNOUNI-MADJATI NOURIA, Maître de conférences 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 m'avoir soutenue tout au long de cette période de mémoire de master.

J'adresse mes vifs remerciements à monsieur CHEBIEB IKRAM, doctorante 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 de m'avoir honoré par sa présence au jury en tant que Co-encadreur, malgré ses nombreuses occupations, avec son enthousiasme et sa gentillesse habituels. Je le remercie pour sa disponibilité, pour tout ce que j'ai pu apprendre dans les discussions que nous avons eues et pour les conseils qu'il m'a prodigués.

Je formule mes sincères remerciements à madame Dali Sahi Medjda, professeur de l'université de Tlemcen, pour l'honneur qu'elle m'a fait en présidente le jury de cette soutenance.

Par ailleurs, je voudrais vivement remercier Monsieur Harek Yahia, professeur de l'université de Tlemcen pour avoir accepté de participer à ce jury en tant qu'encadreur

DÉDICACE

J'exprime ici ma grande gratitude

Aux flammes de mon cœur, mes mères FATIMA et NACERA

Aux rois de la compassion, mes pères MOHAMMED et BEN

AMMAR,

A chères sœurs, AYA et RANIA

A LES SOURCES D'espoir : YUCEF, HOUDA

KHADIDJA, ROMAÏSSA, Mohammed,

Liste des figures

Figure 1. Schéma de représentation des épisodes d'humeur extrait de « Psychopharmacologie essentielle -Bases neuroscientifiques et applications pratiques »

Figure 2. Schéma simplifiée de l'action du BDNF sur la survie d'neuronal

Figure 3 : Schéma simplifié de la régulation épi génétique dans le trouble bipolaire

Figure 4 : mode de liaison d'un atome de zinc à un métalloenzyme à zinc l'alcool déshydrogénase (février, 1992)

Figure 5 : Histogramme des fréquences de sexe pour les cas et les témoins

Figure 6 : histogramme des différent class de IMC chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins

Figure 7 : histogramme des niveaux d'instruction chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins

Figure 8 : histogramme des situations familiales chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins

Figure 9 : histogramme des activités professionnelles chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins

Figure 9 : histogramme des activités professionnelles chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins

Liste des tableaux

Tableau 1 : Facteurs modifiant l'absorption du zinc

Tableau 2 : Programme de minéralisation du plasma par le four micro-onde

Tableau 3 : Caractéristiques anthropométriques et sociodémographiques

Tableau 4 : Caractéristique médicale de la population

Tableau 5 : Les antécédents familiaux en trouble psychiatriques

Tableau 6 : Les antécédents personnels

Liste des abréviations

TGF- β	Transforming Growth Factor-béata
TNF- α	Tumor Necrosis Factor-alpha
INF- γ	l'Interféron-gamma
CRP	Protéine C réactive
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor,
Sérotonine HTR1A	Récepteurs 5-HT pour 5-hydroxy-tryptamine
LSD	Diéthylamide de l'acide lysergique)
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
Zn	Zinc
SOD	Super Oxyde Dismutase
ERO	Espèces Réactive de l'Oxygène
MT	Métallo Thionine
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
IMC	Indice de Masse Corporelle
ET AAS	spectrométrie d'absorption atomique électrothermique

Table des matières

Introduction	1
Synthèse Bibliographique
Trouble bipolaire	4
1.1. Généralités	4
1.2. Epidémiologie	4
1.3. Symptômes	5
1.4. Diagnostic :.....	7
1.5. Physiopathologie.....	8
1.5.1. Hypothèse monoaminergique	8
1.5.2. Hypothèse neuroendocrine/inflammatoire	9
1.5.3. Autres hypothèses	10
1 Trouble bipolaire et épigénétique.....	11
1.1 Etudes de gènes candidats	11
1.1.1 Gènes impliqués dans la neurotransmission cérébrale.....	11
2 Le Zinc	17
2.1 Propriétés physico-chimiques	17
3 Le zinc dans l'alimentation	18
4 La Carence en zinc	19
5 La toxicité du zinc	19
6 Rôle du Zinc dans l'organisme	20
7 La relation entre le Zinc et le trouble bipolaire.....	21
Matériel et Méthodes	23
1. Type et intérêt d'étude	24
2. Population étudiée	24
3. Sources des données :.....	24
4. Prélèvements sanguins et préparation des échantillons	24
5 Détermination du taux de zinc	24
5.1. Les réactifs utilisés :.....	24
5.2. Elimination des contaminants	25

5.3.	Minéralisation des échantillons.....	25
5.4.	Préparation des échantillons.....	25
5.5	Appareillage	25
6.	Méthode d'analyse :	26
6.1	Principe de DPCSV	26
6.2	Appareillage utilisé.....	27
6.3	Les ajouts dosés	27
7	Etude statistique	27
	Résultats et Interprétation.....	28
1.	Les résultats.....	29
1.1.	L'âge.....	29
1.2.	Le Sexe.....	30
1.3.	L'IMC.....	30
1.4.	Niveau d'instruction	31
1.5.	Situation familiale.....	32
1.6.	Activité professionnelle	32
2	Caractéristique médicale de la population	33
3.	Les antécédents	33
3.1.	Les antécédents psychiatriques familiaux.....	33
3.2.	Les antécédents personnels.....	33
3.3.	La consanguinité	34
4	Le taux de zinc	35
	Discussion.....	36
	Conclusion.....	40
	Références	42

Introduction

Introduction

Le trouble bipolaire, 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 a priori asymptomatique (Duboc. J ,2015).

Selon la Haute autorité de la santé, Le trouble bipolaire débute classiquement chez les jeunes adultes, entre 15 et 30 ans, et dont le handicap est très important (Hamon .M, 2010).

C'est une pathologie fréquente, dont la prévalence dans la population générale est estimée entre 1 et 2,5%, et serait certainement sous-évaluée.

Le diagnostic repose sur la survenue d'au moins deux épisodes affectifs en ce qui concerne la classification CIM 10. Il est souvent fait mention du spectre bipolaire, c'est-à-dire d'une gamme de symptômes entre les deux pôles extrêmes de la maladie qui sont la dépression sévère et la manie. Dans ce spectre, on retrouve la cyclothymie qui consiste en des variations plus atténuées mais fréquente de l'humeur. Dans la classification DSM IV, on différencie le trouble bipolaire I et II. Dans le trouble bipolaire de type I surviennent des épisodes maniaques qui nécessitent une hospitalisation ou qui s'accompagnent de symptômes psychotiques, alors que dans le trouble bipolaire type II, il ne s'agit que d'épisodes hypomanes où les symptômes psychotiques sont absents et où une hospitalisation peut être évitée. Par contre, la classification CIM 10 ne différencie pas clairement ces deux sous-types. Si l'on considère l'ensemble du spectre bipolaire, la prévalence est beaucoup plus élevée et certains auteurs avancent des chiffres allant jusqu'à 4-5% de la population (*Rachel DENIS, 2005*).

L'existence d'une composante à la fois génétique et environnementale fait rentrer le trouble bipolaire dans le champ des maladies à hérédité complexe (*Leboyer et al ,2005*).

En effet, les facteurs qui peuvent avoir des effets modulateurs sur les maladies neuropsychiatriques telle que les troubles bipolaires sont variés. On propose les oligo-éléments tels que le zinc en raison de son importance dans le bon fonctionnement cérébral (Florence Regal.2001), le zinc est un oligoélément indispensable à l'organisme humain (*Berger, 2007*). Il joue un rôle essentiel dans la plupart des fonctions biologiques, y compris la prolifération cellulaire et l'apoptose ; l'inflammation, l'immunité, la défense contre les radicaux libres, et la réparation des dommages de l'ADN il y a plusieurs études qui suggèrent que le zinc a des propriétés antioxydantes (*Foster et Samman, 2012*).

De nombreuses équipes ont montré une augmentation de stress oxydant lors d'une concentration en zinc abaissé. Une carence en zinc peut causer un dysfonctionnement du système nerveux central (SNC). Elle a un effet sur le métabolisme des enzymes anti-oxydant tel que : le SOD, le GPX (*Juliana Paz Matias et al .2015*).

Ce travail est subdivisé en quatre parties :

Introduction

- La première partie : synthèse bibliographique comportant des généralités sur le trouble bipolaire. Sa physiopathologie ; ainsi que le diagnostic. Également, des notions générales sur le zinc et leur influence sur les troubles bipolaires.
- La deuxième partie : Matériel et méthodes, basé sur la mesure de taux de zinc chez des sujets sains et d'autre atteints des troubles bipolaires.
- La troisième partie : Résultats et discussion
- La quatrième partie : une conclusion générale

Synthèse

Bibliographique

Synthèse Bibliographique

Trouble bipolaire

1.1 Généralités

Actuellement, les classifications psychiatriques adoptées à l'échelle Internationale notamment la CIM-10 (dixième version de la classification internationale des maladies, 1992) ainsi que le DSM IV (version 4 du diagnostic and statistical manuel of mental disorders, 1996), tendent à rapprocher les systèmes de nosologies à travers le monde malgré les divergences, et fournissent des critères de diagnostics du spectre bipolaire (**Caillard, 2006**).

Les Troubles Bipolaires (TB) anciennement appelés « psychoses maniaco-dépressives », puis « maladies maniaco-dépressives » sont des perturbations de l'humeur caractérisées par la survenue généralement répétée d'épisodes maniaques, hypomaniaques, dépressifs ou mixtes séparés par des périodes au cours desquelles les sujets sont, a priori, indemnes d'un dysfonctionnement psychique majeur. Depuis les années soixante, les chercheurs ont pu isoler les troubles bipolaires des troubles unipolaires qui correspondent à une récurrence exclusive d'épisodes dépressifs. Il s'agit depuis de deux entités pathologiques distinctes (**Gay, 2004**).

Le trouble bipolaire est fréquent, il débute généralement à un âge précoce (âge de début estimé à 20 ans selon Epidémiologic Catchment Area (ECA)). Sa prévalence à un an, et sa prévalence sur la vie, en population générale, dans les études internationales, se situe respectivement entre 0,1 et 1,7%, et entre 0,2 et 1,6% (**Rouillons, 1997**).

. Ainsi la CIM-10 se basant sur la sévérité des épisodes maniaque ou dépressifs, la présence ou non de symptômes psychotiques, distingue parmi les troubles affectifs bipolaires codés F.31

1.2 Epidémiologie

L'épidémiologie des troubles bipolaires a été longtemps limitée à celle de la psychose maniaco-dépressive, avec un taux de prévalence de 1 % (**Julien-D G, Frédéric R, 2008**).

Son incidence est de 0.3 à 3 pour 1000 par an. D'après l'étude *ECA*, la prévalence sur la vie de trouble bipolaire de type I est 0.7 % pour les hommes et de 0.9% pour les femmes, celle du trouble bipolaire de type II est 0.4 % pour les hommes et de 0.5% pour les femmes (**I. Gasman, 2003**).

La prévalence mondiale des différents types de troubles bipolaires :

- pour les troubles bipolaires de type I, la prévalence se situe autour de 0.6%,
- pour le trouble bipolaire de type II, la prévalence est d'ordre de 0.4% selon les critères dans DSM-IV-TR.
- Le sex-ratio est de 1 pour les troubles bipolaires. Il existe néanmoins certaines différences chez les femmes : début plus tardif, la fréquence plus élevée d'épisodes dépressifs et de cycles rapides.

Synthèse Bibliographique

- L'âge de début est précoce. Cette pathologie touche fréquemment l'adolescent et plus de la moitié des sujets atteints présentent des troubles avant l'âge de 18 ans.

Les conséquences sur la vie socioprofessionnelle et familiale sont majeures : la moitié à deux tiers des patients divorces, un tiers est chômage, indépendamment à ceux qui se trouvent en situation d'échec scolaire ou d'interruption de travail, plus de la moitié éprouve des difficultés financières, un quart des patients ont été confrontés à des actes médico-légaux.

Le coût de cette maladie est évalué à 10 milliards d'euros (en incluant les troubles unipolaires) **(Julien-D G, Frédéric R, 2008)**.

1.3 Symptômes

Le patient diagnostiqué bipolaire peut ressentir différents états de l'humeur. Il en existe quatre : maniaque, dépressif majeur, hypomaniaque et mixte. Au cours de la maladie, toutes les combinaisons de ces épisodes sont possibles. Les épisodes thymiques fluctuent autour d'un axe appelé euthymie, correspondant à l'humeur normale sans euphorie, ni dysthymie

- **L'épisode dépressif majeur**

L'épisode dépressif majeur est une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités. Les symptômes doivent être présents pratiquement toute la journée et presque tous les jours pendant au moins deux semaines consécutives

Le sujet doit présenter quatre symptômes de la liste ci-dessous :

- Une perte d'intérêt et de plaisir pour des activités considérées comme agréables
- Un changement d'appétit ou de poids
- Des troubles du sommeil, le plus souvent insomnie
- Une agitation ou un ralentissement psychomoteur
- Une diminution de l'énergie, une lassitude, une fatigue
- Un sentiment de dévalorisation ou de culpabilité
- Une altération des capacités à penser, à se concentrer et à prendre des décisions

Des idées de mort, une idéation correspondant à la création de l'idée suicidaire ou des tentatives.

L'épisode dépressif majeur crée un retentissement important clinique, social, familial et professionnel.

- **L'épisode maniaque**

L'épisode maniaque est une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable. Cette période de perturbation de l'humeur doit durer au moins une semaine.

Synthèse Bibliographique

Le sujet doit présenter trois symptômes (quatre en cas d'humeur irritable) de la liste ci-dessous

- Une augmentation de l'estime de soi ou des idées de grandeur
- Une réduction du besoin de sommeil, une logorrhée
- Une fuite des idées, une distractibilité
- Une agitation psychomotrice
- **L'épisode hypomaniaque**

Il présente les mêmes caractéristiques que l'état maniaque, mais les symptômes sont moins invalidants. Le diagnostic d'un état hypomaniaque peut se poser lorsqu'il persiste au moins quatre jours (**Julien-D, Frédéric, 2008**).

Le sujet doit présenter trois symptômes de la liste qui correspond à l'épisode maniaque, néanmoins la présence d'idées délirantes ou d'hallucinations sont exclues. La différence principale avec l'épisode maniaque est le non retentissement social ou professionnel (**Valton, 2016**).

- **L'épisode mixte :**

Selon la CIM-10, l'état mixte se caractérise par la présence de symptômes hypomaniaques, maniaques ou dépressifs, alternant rapidement sur une durée de deux semaines. La définition donnée par le DSM-IV diffère par la durée qui est limitée à une semaine au minimum et la présence simultanée de critères clinique d'épisodes dépressifs et maniaques (**Guy, 2016**).

Cette hétérogénéité des définitions témoigne de la difficulté à caractériser ce trouble. Il existe en réalité une confusion fréquente entre manie mixte, dépression mixte état mixte, manie dysphorique et dysphorie. Ces états restent encore mal délimités et peu connus. Le diagnostic est difficile car au cours d'un épisode maniaque, les éléments dépressifs et l'irritabilité peuvent être plus fréquents que l'euphorie. Il existe un risque suicidaire majeur dans l'état mixte (**Guy, 2016**).

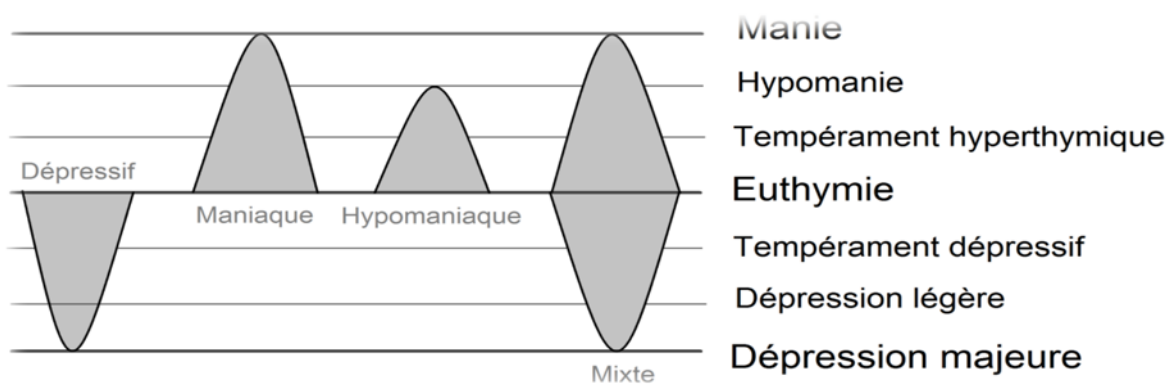


Figure 1: représentation des épisodes d'humeur extrait de « Psychopharmacologie essentielle -Bases neuroscientifiques et applications pratiques »

Synthèse Bibliographique

1.4 Diagnostic :

DSM-IV : Diagnostic Statistical Manual (5^e version) développé par l'Association américaine de psychiatrie

L'apparition des épisodes débute vers l'adolescence et le début de la vie adulte. Bien que le début précoce, la maladie est généralement détectée plus tardivement avec une évolution sur 10 ans, nécessitant trois à cinq consultations. En moyenne un patient reçoit 3.5 diagnostics différents et voit quatre médecins avant de faire le bon diagnostic. La période pendant laquelle le trouble n'est pas diagnostiqué s'accompagne souvent d'une dégradation psychologique et sociale, d'hospitalisations, d'interruptions scolaire ou professionnel, d'une augmentation de la mortalité. **(Bethouart, 2009).**

Une étude danoise montre que l'âge du diagnostic des patients a reculé, passant de 54.5 ans en 1995 à 42.4 ans en 2012. Le dépistage est donc plus précoce qu'il y a 20 ans. La maladie présente une récurrence dans plus de 90% des cas. La première survient généralement dans les deux années suivant l'épisode initial avec une fréquence plus importante pour les épisodes dépressifs **(Bethouart, 2009).**

Le diagnostic se fait souvent lors d'une phase dépressive, puisque le patient ne se sent pas malade en phase maniaque. Un épisode dure entre quatre et treize mois avec des épisodes dépressifs souvent plus longs que les épisodes maniaques **(Baca-Garcia et al, 2007).**

Il faut se baser sur la clinique, avec un interrogatoire du patient et/ou de sa famille pour retracer des potentiels épisodes antérieurs. Un questionnaire standardisé sert à l'anamnèse **(Weber Rouget et al, 2005).**

Il faut exclure la présence d'une autre pathologie : un trouble neurologique, des accidents vasculaires cérébraux, sclérose en plaques, infection microbiennes, maladies endocriniennes (touchant la thyroïde par exemple), carence vitaminique, tumeur cérébrale, maladie chronique voire démence... ou la présence d'un facteur exogène comme la consommation de médicaments ou de toxiques (hallucine Le DSM-IV propose 4 critères de différenciation **(Bailly, 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. (alcool, amphetamine, cocaïne ...)

Il peut y avoir aussi confusion avec une dépression isolée, appelée dépression unipolaire lorsque le trouble de l'humeur ne vise qu'un axe. Il est estimé que la moitié des personnes diagnostiquées comme dépressifs unipolaires souffriraient en réalité d'un trouble bipolaire, la thérapeutique peut alors être revue correctement **(Stahl et Muntner, 2010).**

Synthèse Bibliographique

La distinction unipolaire / bipolaire est apparue pour la première fois dans la classification DSM III en 1980. La confusion est possible aussi avec un autre trouble psychiatrique. En effet la schizophrénie présente des points communs : un isolement social, un âge d'apparition, des idées délirantes... néanmoins un suivi sur quelques années permet de faire la distinction (**Kraepelin, 1913**).

La présentation clinique des psychoses puerpérales est souvent proche des phases maniaques du trouble bipolaire en dehors de l'accouchement, de ce fait devant toute psychose puerpérale relativement indemne d'éléments dissociatifs il est impératif de chercher les éléments diagnostiques en faveur de la maladie bipolaire (**Gorwood, 2004**).

Que la personnalité borderline appartienne au spectre bipolaire ou en soit indépendante, la confusion diagnostique entre ces deux troubles existe comme en témoignent plusieurs études, toutefois, si l'instabilité affective est assez commune aux deux troubles ; le type de variation de l'humeur et la tonalité des affects ressentis au cours des oscillations thymiques permettraient, à un certain point, de distinguer les deux pathologies (**Henry, 2007**).

Étant donné l'existence de symptômes proches, voire communs, à l'hyperactivité et à l'épisode maniaque (impulsivité, performance médiocre à l'école et au travail, consommation de substances et problèmes d'attention et de comportement), la comorbidité de ces deux troubles pourrait être due à une contamination diagnostique, plus qu'à une réelle comorbidité. En effet, selon une étude portant sur une cohorte d'enfants hyperactifs, suivis pendant 4 ans, on a montré qu'un quart des enfants hyperactifs ont, ou auront, un diagnostic de trouble bipolaire (**Gorwood, 2004**).

1.5 Physiopathologie

1.1.1. Hypothèse monoaminergique

L'hypothèse monoaminergique représente l'une des plus anciennes théories de la physiopathologie des troubles bipolaires mais toujours pertinentes. Elle a été proposée en raison de la découverte accidentelle de l'effet antidépresseur du traitement antituberculeux iproniazid, grâce à son effet positif sur la transmission sérotoninergique et noradrénergique (en inhibant la monoamine oxydase). Au contraire, la réserpine, un antihypertenseur agissant en épuisant les réserves de monoamines, a des effets inhibiteurs chez certains patients (**Krishnan et Nestler, 2008**).

Cette hypothèse postule donc que la dépression est causée par un déficit cérébral de neurotransmetteurs monoaminergiques, en particulier la sérotonine et la noradrénaline. Au cours de la phase dépressive, on remarque entre autres :

- Une baisse de la sérotonine qui provoque des sentiments dépressifs, de l'anxiété, des pensées obsédantes, une perte du sommeil et une diminution de l'appétit.
- Une baisse de la noradrénaline : une perte d'énergie et de motivation, des pensées négatives.
- Une baisse de la dopamine : une diminution des sentiments de plaisir et des difficultés de concentration. Au cours de la phase maniaque, on remarque par

Synthèse Bibliographique

ailleurs une hausse du taux de noradrénaline qui engendre une augmentation considérable d'énergie, de plaisir à tout prix et de pensées exaltantes. **(Valton, 2016)**.

Les monoamines (neurotransmetteurs à un groupement éthylamines, noyau aromatique) sont composées de catécholamines (dopamine, noradrénaline, Adrénaline). La synthèse des catécholamines commencent par l'hydroxylation de la tyrosine, puis se transforment en dopa, puis en raison de la vitamine B6 en tant que cofacteur, elle est décarboxylée en dopamine. Il est ensuite hydroxylé en norépinephrine puis méthyle pour produire de l'épinéphrine, grâce à S-adenosyl méthionine (SAME) comme cofacteur. Elles peuvent être dégradées par catéchol-O-méthyl-transférase et/ou les mono-amine-oxydases. **(Krishnan et Nestler, 2008)**.

La sérotonine peut être synthétisée à partir du tryptophane uniquement par les cellules entérochromaphines (responsables de 80% de sa production), les ostéoclastes et les neurones sérotoninergiques. On la retrouve dans le tractus digestif, les plaquettes, et le cerveau. Elle agit sur l'humeur, le rythme veille/sommeil, la motilité intestinale, la douleur et la coagulation **(Krishnan et Nestler, 2008)**.

Cette hypothèse est soutenue par les antidépresseurs provoquent des modifications de la transcription et de la traduction génétique, influençant les synthèses moléculaires. Les données récentes soutiennent donc l'hypothèse du rôle des monoamines dans le développement et la maintenance de la réponse aux traitements antidépresseurs. La dépression et la réponse à ces traitements ne peuvent cependant pas s'expliquer uniquement par ce phénomène de déficience **(Krishnan et Nestler, 2008)**.

1.1.2. Hypothèse neuroendocrine/inflammatoire

L'hypothèse de l'inflammation représente la deuxième hypothèse majeure. Elle a été proposée dans la seconde moitié du 20e siècle. Cette hypothèse propose que la dépression est causée par une inflammation chronique de bas grade. Surtout en raison d'un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire causant des réponses inflammatoires inadaptées. Initialement, il a été observé que les symptômes dépressifs peuvent être causés par les glucocorticoïdes. **(Lang et Borgwardt, 2013)**.

De plus, afin de faire face aux infections périphériques ou à tout stress physiologique, les cellules immunitaires innées produisent des cytokines pro-inflammatoires, dont le rôle est périphérique mais aussi au niveau cérébral. Ils vont induire un comportement *sickness* (Anglais « *Sickness Behaviour* » caractérisé par une hyperalgésie, une hyperthermie, un désintérêt pour les interactions sociales, une asthénie, une inhibition comportementale, une réduction des activités d'exploration et des fonctions sexuelles, une anorexie, une anhédonie, et des troubles de la concentration. D'un point de vue évolutionniste, ce comportement paraît avoir un rôle de préservation d'une contamination vis-à-vis d'agents infectieux et de survie en maintenant l'organisme au repos **(Lang et Borgwardt, 2013)**.

Ces symptômes sont médiés par des cytokines pro-inflammatoires comme les interleukines (IL-1, 2 et 6), l'Interféron-gamma (INF- γ) et le Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α). Elles

Synthèse Bibliographique

activent la cyclo-oxygénase-2 et augmentent les taux de prostaglandine E2. Leur action est freinée par les cytokines anti-inflammatoires (IL-4, 10, 11, 13 et Transforming Growth Factor-béata ou TGF- β) ou par les systèmes corticotrope et nerveux autonome périphérique sympathique où parasympathique. La similitude symptomatologique entre le « comportement de maladie » et la dépression a suggéré que la dépression pouvait également être causée par une dérégulation de ces médiateurs pro-inflammatoires, dans un contexte de persistance d'une activation du système immunitaire périphérique (**Dantzer et al, 2008**).

Cette hypothèse est étayée par des observations chez des patients souffrant de dépression, d'une augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires et de Protéine C réactive (CRP) (**Dowlati et al, 2010**).

Il existe aujourd'hui des arguments solides pour soutenir l'inflammation dans la physiopathologie de la dépression par l'action des médiateurs inflammatoires au niveau du système nerveux central sur le métabolisme et l'expression des neurotransmetteurs, les fonctions neuroendocrines, la plasticité neuronale, la neurogénèse mais également sur l'équilibre du stress oxydatif (**Ng et al, 2018 ; Moylan et al, 2014**).

Les traitements antidépresseurs semblent également pouvoir diminuer les taux de marqueurs inflammatoires et de stress oxydatif et il peut y avoir un lien entre sévérité de l'inflammation et résistance de la dépression aux traitements antidépresseurs (**Liu et al, 2015 ; Miller et al, 2009**).

Cette hypothèse explique aussi en partie les comorbidités métaboliques fréquentes associées à la dépression, comme l'insulinorésistance ou l'obésité abdominale (**Ambrósio et al, 2018**).

Plusieurs facteurs pourraient ainsi être associés au maintien d'un état inflammatoire chronique associer lui-même à l'augmentation du risque de dépression comme les facteurs de stress psychosocial, la sédentarité, l'obésité, le tabagisme, les troubles du sommeil et une alimentation de mauvaise qualité (**Berk et al, 2013**).

L'inflammation et la dépression semblent donc même pouvoir s'autoalimenter lorsqu'elles surviennent simultanément : l'inflammation via le « comportement de maladie » influence les habitudes de vie telles que l'alimentation, les consommations de toxiques, le sommeil et l'activité physique, pouvant être potentiellement protecteurs ou à l'inverse générateurs d'inflammation (**Kiecolt-Glaser et al, 2015**).

1.1.3. Autres hypothèses

On peut citer notamment l'hypothèse neurotrophique/neurodégénérative selon laquelle la dépression pourrait être causée par une diminution volumétrique de la matière grise et de la densité gliale dans l'hippocampe et le cortex préfrontal, induite notamment par une déficience en facteurs neurotrophiques (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF, principalement).

Ces régions sont connues pour leur implication dans les aspects cognitifs de la dépression. Cette hypothèse est soutenue par de nombreuses études de neuro-imagerie ou post-mortem chez des patients dépressifs qui ont retrouvé ces anomalies anatomiques (**Krishnan et Nestler, 2008**).

Synthèse Bibliographique

Cependant, aucun lien de cause à effet n'a pu être établi entre ces modifications et les troubles dépressifs. L'expression du BDNF dans les régions limbiques peut toutefois être influencée par le stress et les traitements antidépresseurs, et on sait aujourd'hui que les signaux médiés par le BDNF sont impliqués dans les réponses neuroblastiques aux stress influencés par des facteurs génétiques et environnementaux (**Krishnan et Nestler, 2008**).

Le BDNF permet une plasticité synaptique nécessaire à l'adaptation à l'environnement en cas d'évènements de vie stressants. On retrouve une diminution des taux de BDNF chez les patients dépressifs, qui se normalisent après l'introduction d'un traitement antidépresseur (**Lang et Borgwardt, 2013**).

On peut aussi citer l'hypothèse épigénétique, selon laquelle la dépression serait influencée par des modifications à long terme de la fonction de certaines protéines par action épigénétique (modification covalente post-transcriptionnelle de l'ADN par action de l'environnement). L'épigénétique est le mécanisme par lequel l'environnement peut modifier la fonction des gènes en l'absence de modification de la séquence ADN. Elle pourrait augmenter les facteurs de vulnérabilité au stress, et ainsi à la dépression anatomiques (**Krishnan et Nestler, 2008**).

Les mécanismes épigénétiques pourraient d'ailleurs être une des clés des mécanismes d'action de l'axe cerveau-intestin par le stress et les traitements antidépresseurs et on sait aujourd'hui que les signaux médiés par le BDNF impliqués dans les réponses neuroplastiques au stress influencé par des facteurs génétiques et environnementaux. Le BDNF permet une plasticité synaptique nécessaire pour s'adapter à l'environnement lors d'évènements stressants de la vie. On retrouve une diminution des taux de BDNF chez les patients dépressifs, qui se normalisent après l'introduction d'un traitement antidépresseur (**Alam et al, 2017**).

2 Trouble bipolaire et épigénétique

2.1 Etudes de gènes candidats

2.1.1 Gènes impliqués dans la neurotransmission cérébrale

- **Les gènes des récepteurs à la sérotonine HTR1A et HTR2A**

Le récepteur à la sérotonine HTR1A, (récepteurs 5-HT pour 5-hydroxy-tryptamine, autre dénomination de la sérotonine) influencent de nombreux processus biologiques et neurologiques tels que l'agressivité, l'anxiété, l'appétit, l'apprentissage, la mémoire, l'humeur, le sommeil, la nausée, la régulation thermique. Ces récepteurs sont la cible d'une grande variété de substances pharmacologiques telles que les antidépresseurs, antipsychotiques, antiémétiques, antimigraineux, hallucinogènes... (**Carrard et al, 2011**).

Parmi les récepteurs de la sérotonine, les récepteur 5-HT1A sont les récepteurs les plus abondants dans le système nerveux central. C'est un récepteur couplé aux protéines G et

Synthèse Bibliographique

intervient dans la transmission neuronale. Le gène codant pour le récepteur est appelé 5HTR1A et il est soumis à régulation épigénétique. En effet il est retrouvé significativement plus méthylé chez les patients bipolaires et schizophrènes. Face à ces résultats, les auteurs suggèrent que cette hyperméthylation représente un facteur de diminution de l'expression de ce récepteur chez les patients bipolaires comme cela a été retrouvé dans des études antérieures (Carrard *et al*, 2011).

- **HTR2A**

Le récepteur 5-HT_{2A} à la sérotonine est un récepteur couplé à une protéine G a principalement une action inhibitrice sur la neurotransmission sérotoninergique dans le cerveau.

Il est la cible de drogues psychodysléptiques comme le LSD et participe à l'action des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et des antipsychotiques atypiques. Une étude post-mortem de patients atteints de trouble bipolaire a retrouvé des profils de méthylation des promoteurs du gène différents. Ces résultats varient entre les patients atteints et les contrôles mais également en fonction des allèles (le gène du récepteur 5-HT_{2A}, HTR2A est soumis à un polymorphisme : allèle C ou allèle T) de l'individu. En effet, la zone autour de la mutation T102C (allèle C), au niveau du promoteur, est retrouvée plus méthylée que la même zone sur l'allèle T (Abdolmaleky *et al*, 2011).

Une autre étude, de 2011 également, mais portant sur les leucocytes salivaires de patients vivants a retrouvé des profils de méthylation semblable à l'étude sur cortex préfrontal. Autre résultat de ce travail, l'administration d'un traitement antipsychotique au long cours semble diminuer l'hyperméthylation de l'allèle C (Ghadirivasfi *et al*, 2011).

Ces découvertes permettent de mieux comprendre le lien entre polymorphisme, épigénétique, survenue de la maladie et son traitement.

- **Gène du transporteur de la sérotonine : SLC6A4** Le transporteur de la sérotonine (abrégé SERT) provient du gène SLC6A4. Cette protéine a pour fonction la recapture du neurotransmetteur de la fente synaptique vers l'espace pré-synaptique, permettant un arrêt de la neurotransmission sérotoninergique. Il est ainsi la cible des traitements antidépresseurs les plus utilisés : les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Dans le trouble bipolaire, les études se penchant sur son activité dans le trouble bipolaire fournissent des résultats contradictoires. L'interaction gène environnement et les changements épigénétiques pourraient expliquer l'inconstance de ces résultats. (Cannon *et al*, 2006 ; Parsey *et al*, 2006).

Plusieurs études ont en effet retrouvé un état de méthylation du promoteur du gène SLC6A4 sensible aux événements de vie et que le niveau d'expression du gène dépendant de l'état de méthylation de son promoteur (Provenzi *et al*, 2016 ; Nikolova *et al*, 2014).

Une étude du profil de méthylation du promoteur du gène SLC6A4 chez des jumeaux hétérozygotes dont un des deux est atteint de trouble bipolaire a retrouvé une hyperméthylation chez les patients bipolaires, ainsi qu'une plus faible expression d'ARNm

Synthèse Bibliographique

correspondant. Les auteurs ont confirmé ces résultats par une étude cas-témoin. (**Sugawara et al, 2001**).

Les données scientifiques à notre disposition suggèrent donc fortement une implication du gène du transporteur de la sérotonine dans la physiopathologie du trouble bipolaire. Cependant les modalités de cette implication sont encore à identifier et l'approche épigénétique semble prometteuse (**Sugawara et al, 2001**).

- **Gènes soumis à empreinte parentale et récepteurs de la dopamine**

On dit d'un gène qu'il est soumis à empreinte parentale lorsque, chez les organismes diploïdes, la copie héritée de la mère et la copie héritée du père ne sont pas exprimées de la même manière. En règle générale, l'une des deux copies du gène est totalement éteinte alors que l'autre est active. D'un point de vue moléculaire, l'empreinte parentale est due à l'apposition de marques épigénétiques dans les cellules germinales des parents. Les principaux mécanismes épigénétiques identifiés dans ce domaine sont la méthylation de l'ADN au niveau d'îlots CpG et la modification des histones. (**Bartolomei et Tilghman, 1997**).

Le chromosome 18 et principalement le locus 18p11 comprendrait des gènes impliqués dans la bipolarité, soumis à empreinte parentale. Une étude comparant 22 trios (enfant atteint de trouble bipolaire de type I et ses deux parents) à un groupe de trio témoin sans bipolarité a ainsi pu mettre en évidence un excès d'allèles paternels au niveau du locus 18p11 chez les sujets atteints (**Mulle et al, 2007**).

Un des gènes présents au niveau de ce locus est le gène GNAL qui code pour une sous-unité alpha de la protéine G : « Golf ». Ce gène peut être transcrit d'au moins deux façons différentes en fonction du choix du premier exon. Si le premier exon choisi est celui qui est plus éloigné en 5' alors le transcrit sera plus long et donnera une isoforme différente de la protéine. Ces deux exons de départ sont chacun soumis à méthylation de leurs îlots CpG. Cet élément ainsi que la forte similarité de séquence du gène GNAL avec un autre gène soumis à empreinte parentale GNAS suggère fortement que le gène GNAL est un des gènes soumis à empreinte du locus 18p11 (**Mulle et al, 2007**).

Au niveau du cerveau, les différents transcrits de GNAL n'ont pas le même profil d'expression. En effet le transcrit court va être retrouvé dans des régions différentes que son isoforme courte. Les transcrits interagissent également de manière différente avec les récepteurs D1 à la dopamine sachant que les circuits de la dopamine ont une part prépondérante dans la physiopathologie de la bipolarité. En effet un couplage avec l'isoforme longue entraîne une sensibilité à la dopamine plus importante qu'avec l'isoforme courte.

Ces données soulignent l'importance des phénomènes d'empreinte parentale et d'épissage alternatif dans les modèles physiopathologiques des troubles mentaux et invitent à ne pas négliger ces aspects lors de prochaines études (**Mulle et al, 2007**).

- **Exocytose des neurotransmetteurs : les synapsines**

Synthèse Bibliographique

La famille des synapsines représente des phosphoprotéines, c'est à dire des protéines dont la fonction dépend de modifications post-traductionnelles par fixation de groupement phosphate ou de molécules plus complexes. Elles participent à la régulation de la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Lors de la survenue d'un potentiel d'action, une kinase va phosphoryler la synapsine qui va donc libérer la vésicule pour rendre l'exocytose possible. Trois gènes ont été identifiés pour le codage de ces protéines : SYN1, SYN2 et SYN3. Soumis à un épissage alternatif, ces gènes sont à l'origine d'au moins dix variants protéiques différents. Certains d'entre eux semblent être impliqués dans la survenue du trouble bipolaire (**Cruceanu et al, 2013**).

Une étude post-mortem de 2012 suggère une implication de la régulation épigénétique de l'expression des synapsines dans les troubles de l'humeur. Elle s'est penchée sur la relation entre l'expression de ces variants et la tri-méthylation de la lysine 4 de l'histone 3 (H3K4me3) au niveau de leurs régions promotrices. Les résultats dénotent d'un marquage H3K4me3 plus important dans le cortex préfrontal des personnes atteintes de trouble bipolaire ou de dépression. Ce marquage étant associé à une plus grande expression des gènes dont l'histone est marquée. Par exemple, l'isoforme longue de la protéine issue du gène SYN2, (noté SYN2a) spécifiquement impliquée dans la neurotransmission glutamatergique), était surexprimé dans les cerveaux de bipolaires alors que chez les dépressifs, c'est SYN2b, une isoforme plus courte qui était surexprimée. En parallèle, le lithium semble avoir une action sur l'isoforme SYN2a mais pas sur SYN2b. (**Cruceanu et al, 2013**).

Ces données invitent à poursuivre les études sur ces gènes et leurs isoformes protéiques.

- **Les gènes impliqués dans la neuroplasticité et survie neuronale BDNF**

Le gène BDNF (pour Brain-Derived Neurotrophic Factor, ou Facteur neurotrophique dérivé du cerveau), situé sur le chromosome 11 est constitué de quatre exons chacun ayant sa région promotrice propre. Il permet la synthèse de la protéine BDNF, de la famille des neurotrophines, qui est un facteur de croissance neuronal retrouvé dans le système nerveux central et périphérique. Il est impliqué dans la survie des neurones et la plasticité neuronale. Il est impliqué dans les troubles de l'humeur et est soumis à une régulation épigénétique. Il est retrouvé une réduction du volume de substance grise dans différentes zones du cerveau des patients bipolaires (**Glitz et al, 2002 ; Savitz et al, 2014**).

Cette atrophie s'explique par des mécanismes de stress neuronal et glial, d'atrophie neuronale et d'apoptose. Plusieurs études suggèrent qu'une hypo-régulation du BDNF est un facteur causal majeur de ces mécanismes (**Gigante et al, 2011**).

Le BDNF a une action neurotrophique via son récepteur TrkB qui entraîne une cascade de signalisation en activant ERK et PI3K qui régulent les protéines de survie cellulaire et d'apoptose : famille Bcl2 et famille des caspases (**Huang et Reichardt, 2001**).

La famille Bcl2 est composée de deux groupes: un groupe anti-apoptotique comprenant Bcl-2 et BclXL et un groupe pro-apoptotique comprenant Bax, Bak, Bid et Bim. Les protéines du groupe pro-apoptotique initient le programme de mort cellulaire : ouverture des pores de la

Synthèse Bibliographique

mitochondrie, libération du cytochrome C et nucléation de l'apoptosome (Apaf-1 + cytochrome C + caspase 9) qui activera la caspase 3, démarrant ainsi le processus d'apoptose (Lucken-Ardjomande et al., Martinou, 2005 ; Nakagawa et Yuan, 2000).

Une partie des cascades de signalisation du BDNF est résumée dans le schéma suivant :

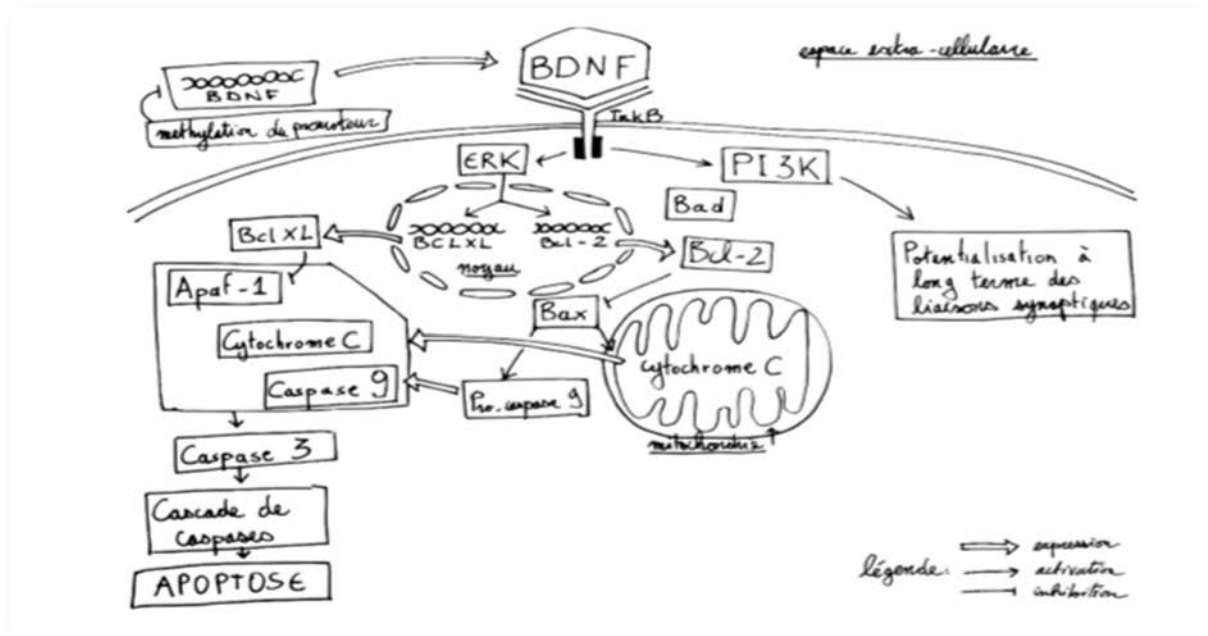


Figure 2. Schéma simplifiée de l'action du BDNF sur la survie neuronale (Tristan, 2017)

Un polymorphisme mononucléotidique (rs956572) a été retrouvé récemment sur le gène de Bcl-2 chez les patients bipolaires. En outre, il a été remarqué que TrkB est moins actif chez les bipolaires et une inhibition de ERK entraîne une hyperactivité chez le rat. Cet effet est annulé après l'administration de sels de lithium ou de valproate de sodium. Or on sait que ERK entraîne l'expression de Bcl-2 (Soeiro-de-Souza et al., 2013 ; Engel et al., 2009 ; Price et al., 1996).

Les mécanismes de différenciation, survie et mort cellulaire jouent une part prépondérante dans la plasticité neuronale, phénomène rendant possibles les formidables capacités d'adaptation de l'être humain. Les dérèglements de ces mécanismes, par le biais d'une action épigénétique interviennent dans la survenue des troubles de l'humeur. Il est donc primordial de mieux connaître ces mécanismes et leur (dé)régulation pour mieux comprendre et soigner les troubles de l'humeur. Gène impliqué dans la réponse au stress et la mort cellulaire : HCG9 (Kaminsky et al., 2012).

Le gène HCG9 (ou HLA9) code pour une protéine dont la fonction exacte est inconnue. On sait cependant qu'elle intervient dans la réponse au stress et la mort cellulaire. Une étude sur tissus cérébral post-mortem de patients atteints de trouble bipolaire retrouve une différence de méthylation significative du promoteur du gène HCG9 par rapport aux sujets contrôles. Par ailleurs, il est important de noter que les résultats sont semblables pour les

Synthèse Bibliographique

prélèvements de sang périphérique et de cellules de la lignée germinale. Les auteurs évoquent une modification épigénétique précoce dans le développement de l'individu, argument fort pour un lien de causalité entre la différence de méthylation et la survenue d'un trouble bipolaire (**Kaminsky et al, 2012**).

En conclusion : la régulation épigénétique (résumée par le tableau suivant) joue un rôle important dans l'interaction gènes-environnement du trouble bipolaire (**Tristan kretzschmar 2017**).

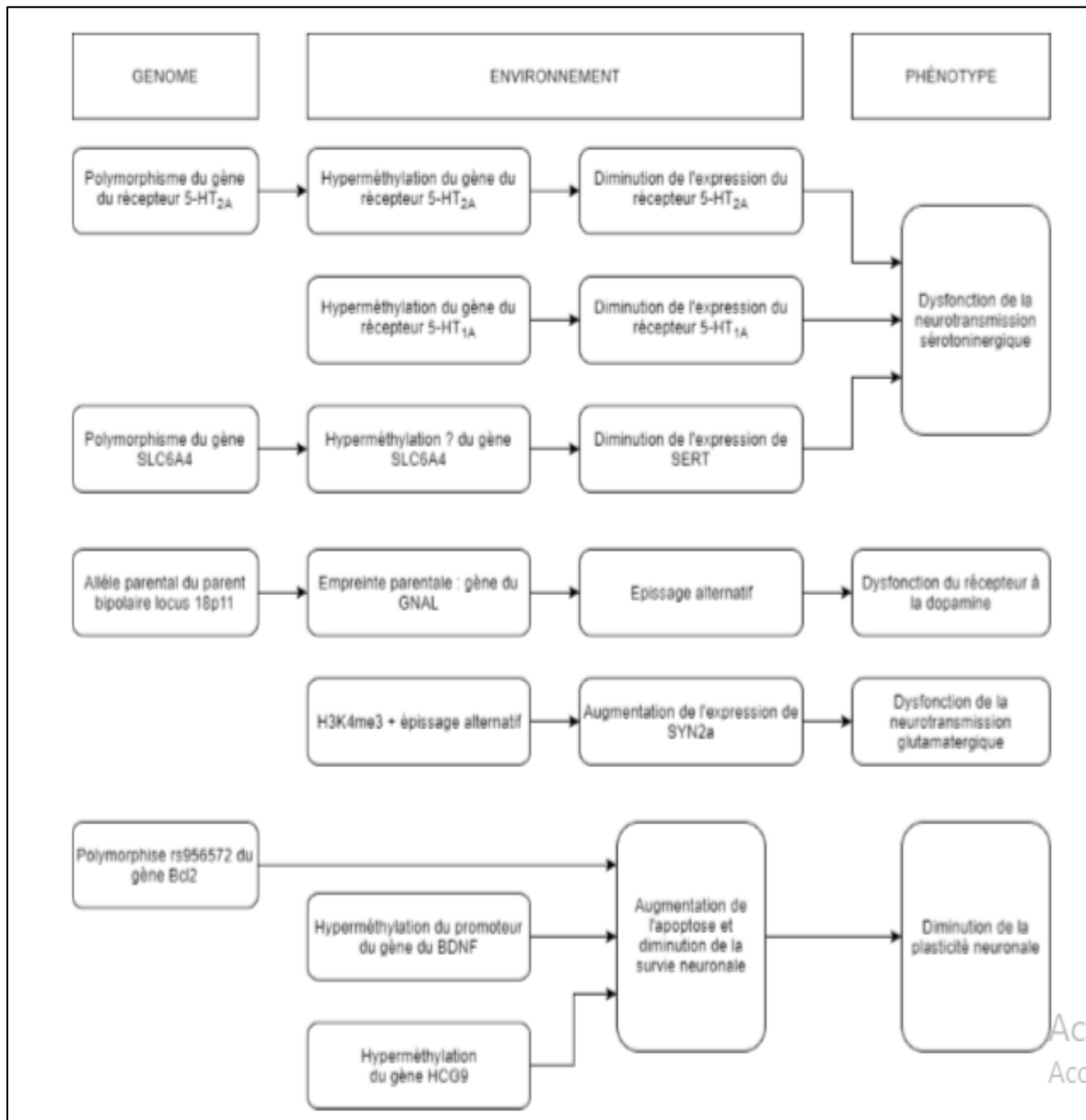


Figure 3 : Schéma simplifié de la régulation épigénétique dans le trouble bipolaire (Tristan,2017)

Synthèse Bibliographique

2Le Zinc

2.1 Propriétés physico-chimiques

Le zinc (Zn) fait partie du groupe IIb de la classification de Mendeleïev avec le cadmium et le mercure. Il possède le numéro atomique 30 et une masse de 65,37(unité (**Bisson et al, 2005**)).

Le zinc est classé parmi les éléments traces (ET) ; aussi appelé oligo-élément, c'est un nutriment sans valeur énergétique propre, mais dont la présence est essentielle au métabolisme (**Berger, 2007**).

Il est généralement un cation divalent (Zn^{2+}) qui s'associe facilement avec l'oxygène et les éléments non métalliques tels que les acides aminés, les peptides, protéines et les nucléotides, pour former des complexes avec quatre liaisons de coordinations en disposition tétraédrique.

Il peut aussi être rencontré sous forme de calamine $ZnCO_3$, possède deux états de valence $Zn(0)$ et $Zn(II)$ Cotton, 1962 Après le fer, le zinc est l'oligo-élément le plus abondant dans l'organisme et présente une concentration de 20 - 30 mg / kg de poids corporel (**Kirchgesner et al, 1994**).

Le zinc réalise quatre liaisons rigides, dans l'alcool déshydrogénase, ayant la forme d'une pyramide tétraédrique avec une molécule d'histidine et deux molécules de cystéine de la chaîne protéique et une molécule d'histidine et une molécule d'eau (**ammar, 2014**)

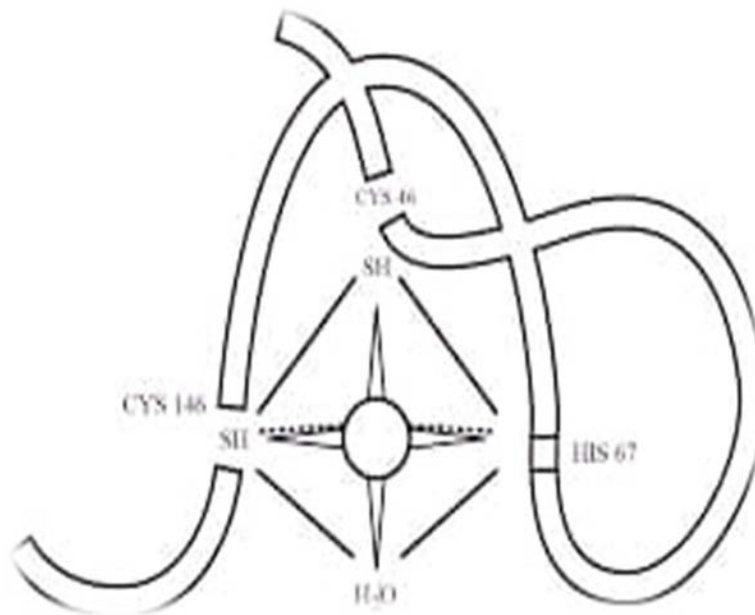


Figure 4 : mode de liaison d'un atome de zinc à un métalloenzyme à zinc l'alcool déshydrogénase (favier, 1992)

Synthèse Bibliographique

3 Le zinc dans l'alimentation

Le zinc se retrouve à des taux élevés essentiellement dans les viandes et les poissons (0,03 mg/g de poids humide) ainsi que dans les fruits de mer, les céréales et les légumes secs, le taux le plus élevé étant retrouvé dans les huîtres (1 mg/g de poids humide). En revanche, les légumes verts, le sucre, les fruits et les boissons sont assez pauvres en zinc (0,0005 à 0,0003 mg/g de poids humide). La teneur en zinc de l'eau est variable, les eaux de source sont plus pauvres en zinc (0,005 à 0,177 mg/L soit 0,07 à 27 $\mu\text{mol/L}$) que les eaux de distribution (Seve et al, 2002).

La teneur en zinc du lait est aussi très variable, le lait de vache est pauvre en fer et très pauvre en cuivre, en revanche sa teneur en zinc est relativement élevée. Quant au lait maternel, il est riche en zinc au début de la lactation, le colostrum contenant près de 20 mg/L, soit 306 $\mu\text{mol/L}$ de zinc, mais son taux baisse régulièrement jusqu'à ce qu'il atteigne 0,6 mg/L, soit 9,2 $\mu\text{mol/L}$ au bout de quelques mois (Seve et al, 2002).

Le zinc est le micronutriment dont la biodisponibilité est la plus sensible aux déficits, en raison des nombreux facteurs alimentaires qui peuvent interférer avec ce nutriment. Certaines interactions sont bien décrites notamment avec le fer, le calcium et les hytates qui diminuent son absorption, ou avec le thé, les fructo-oligosaccharides qui la favorisent (Tableau 1.2) (Roussel et al, 2009).

Tableau 1 : Facteurs modifiant l'absorption du zinc (Seve et al, 2002).

Facteurs augmentant l'absorption de zinc	Facteurs diminuant l'absorption du zinc	Facteurs sans effets
Lactose	Cu⁺⁺	Oxalate
Vin	Fe²⁺⁺	Vitamine C
Ligand du zinc dans le lait	Phytate	Mg⁺⁺
Aminoacides histidine-cystéine	Phytate+Calcium	
	Fibres végétales	
	Ca-P	
	Protéines de soja	

Synthèse Bibliographique

4 La Carence en zinc

- Carence sévère

Le zinc a été reconnu comme nutriment essentiel pour optimiser la fonction de très nombreux processus biochimiques et physiologiques, la carence en zinc a été décrite pour la première fois en 1963 (**Pohit, 1985 ; Martin, 2001**).

Parmi les symptômes généraux indiquant une carence en zinc chez les humains, on peut citer le retard de croissance et hypogonadisme chez les hommes, trouble du goût et de l'odorat, faible appétit, diminution de la fonction immunitaire, léthargie mentale, peau sèche et écaillée, faible appétit, diminution de la fonction immunitaire et de l'odorat **Bruce Wilcox**, peut entraîner aussi une perte de cheveux, la diarrhée, la maturation sexuelle retardée, l'impuissance.

- Carence modérée

Une carence modérée se développe à la suite d'une perte de stockage du zinc dans le tissu, sans augmentation de l'excrétion. un relatif état de carence peut être attribuée à l'insuffisance rénale, l'hypothyroïdie, et hyperthyroïdie, perte de goût et l'appétit ; retard e développement, affections de la peau et une mauvaise cicatrisation, baisse de la réponse immunitaire (**Espagne et al, 2009**).

5 La toxicité du zinc

Il semble qu'il existe une marge importante entre les quantités de zinc nécessaire pour couvrir les besoins nutritionnels et les doses toxiques en observations cliniques, faites sur des malades traités par le zinc en raison de troubles de la cicatrisation, montrent que l'homme peut absorber pendant de longues périodes approximativement 200mg de zinc élémentaire en doses quotidiennes fractionnées sans effets toxiques apparents (**Genève, 1973**).

Le Zinc présente une toxicité beaucoup moins importante que les autres oligoéléments. Le mode d'intoxication principal est l'inhalation de poussières d'oxyde de Zinc (professionnel) mais il y a aussi des intoxications par ingestion pour des doses dépassant 1 gramme par jour. Les signes d'une intoxication aiguës ont généralement un syndrome pseudo-grippal accompagné de diarrhées, des nausées-vomissements, un goût métallique dans la bouche (**Bordeneuve, 2019**).

L'inconvénient principal est que l'excès de Zinc va entraîner une diminution de la cupréine. Le retour à la normale se fait très rapidement et sans séquelles. Il n'y a pas de toxicité chronique au zinc mais s'il y a une exposition répétée aux inhalations, les symptômes sont une irritation des voies respiratoires supérieures, des dermatoses cutanées, des conjonctivites et troubles oculaires, une érosion et chute des dents et enfin le zinc peut être impliqué dans le développement de pathologies chroniques comme le diabète, plusieurs cancers (**Bordeneuve, 2019**).

Synthèse Bibliographique

6 Rôle du Zinc dans l'organisme

Le zinc a la deuxième concentration la plus élevée de tous les métaux de transition dans le cerveau et est impliqué entre autres dans l'activation de l'insuline, le métabolisme des hormones ovariennes et testiculaires, la fonction hépatique, le développement comportemental, l'apprentissage, la cicatrisation, l'immunité à médiation cellulaire et humorale.

Le zinc intervient comme catalyseur dans l'expression de plus de 300 enzymes des classes oxydoréductases, transférases, hydrolases, lyases, isomérase et ligases.

Il est également important dans la production d'énergie, les protéines, les glucides et le métabolisme des graisses et la réplication de l'ADN, les transcriptions, la synthèse des protéines, influençant la division cellulaire et la différenciation. La défense oxydative des membranes cellulaires et la détoxification cellulaire d'autres métaux comme le mercure et le cadmium (**Davis et Cousins, 2000**).

- **Fonction cérébrale**

Le zinc avec le fer sont les éléments les plus concentrés dans le cerveau. Il contribue à la structure et participe au bon fonctionnement cérébral (**Frederickson et al, 2000 ; Bhatnagar et al, 2001**).

Environ 90 % du zinc présent dans le cerveau est lié à des métalloprotéines. On le trouve au niveau du cortex dans les vésicules pré synaptiques des neurones glutaminergiques. Son mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé, mais il semble qu'il agisse comme neurotransmetteur et neuromodulateur des récepteurs glutaminergiques et qu'il un effet sur l'humeur (**Levenson, 2006**).

La diminution des activités des désaturases dans le déficit en zinc, en altérant le métabolisme des acides gras oméga 6 et oméga 3 essentiels à la croissance neuronale pourrait être également un autre mécanisme, par lequel la carence en zinc a un effet sur les altérations cérébrales (**Frederickson et al, 2000**).

- **Défense contre les radicaux libres**

Le rôle antioxydant du zinc, a été mis en évidence dans de nombreux modèles cellulaires ou animaux, protégeant les rats de la toxicité du tétrachlorure de carbone, de la galactosamine ou du fer. Cependant, ce n'est que depuis quelques années que son importance dans la prévention des effets toxiques dus aux radicaux libres, a été prise en considération (**Chvapil et al, 1973**).

Le rôle antioxydant s'exerce indirectement en assurant la stabilisation de la Cu-Zn SOD. Son rôle semble toutefois moins important que celui de l'autre cofacteur le cuivre (**Forman et Fridovich, 1973**).

Synthèse Bibliographique

Le zinc possède d'autres propriétés anti oxydantes pour lesquelles le mécanisme précis reste encore incomplètement connu (**Powell, 2000 ; Prasad, 2007**).

Le zinc inhibe la production des espèces radicalaires de l'oxygène (ERO) par les métaux de transition, en entrant en compétition avec eux dans la réaction de Fenton. Le zinc entre en compétition avec le fer et le cuivre, en diminuant, d'une part, leur absorption intestinale et, d'autre part, la chélation de ces derniers par la cystéine. Or, le fer lié à celle-ci peut transférer des électrons à l'oxygène, et permettre la production d'anion super oxyde (**Chvail M et al ,1977**).

Le zinc protège les groupements thiols (SH) des protéines contre l'oxydation induite par le fer ou par les ERO, en empêchant la formation de ponts disulfures intramoléculaires. Le zinc inhibe la peroxydation lipidique provoquée par un mélange FeSO₄/acide ascorbique, au niveau de liposomes et de micelles lipidiques. Le zinc joue un rôle important au niveau membranaire en ayant un effet stabilisateur. Le zinc est un inhibiteur de l'enzyme NADPH oxydase qui catalyse la production d'O₂[•] à partir d'O₂ (**Chvail M et al ,1977**).

Le zinc induit la production de métallo-thionines, riches en cystéine, qui peut piéger les radicaux hydroxyles. Ceci entraîne la formation des ponts disulfures et, ainsi, le relargage de zinc qui pourrait alors être capté par les membranes (**Maret W,1995**).

Le zinc diminue la production des espèces réactive de l'oxygène (ERO) par plusieurs mécanismes. Le zinc est un inhibiteur de la NADPH oxydase, il nécessaire pour la super oxyde dismutase (SOD), et il induit le métallo thionine (MT), qui est très efficace pour diminuer OH.ROS active NF- KB qui active à son tour la croissance des facteurs anti-apoptotiques et les molécules résultant de la prolifération des cellules cancéreuses. NF- KB, qui à son tour active les facteurs de croissance et des molécules anti-apoptotiques résultant de la prolifération des cellules cancéreuses. NF- KB activation induit également la production de cytokines inflammatoires et de molécules d'adhésion (**Chvail M ,1977**).

7 La relation entre le Zinc et le trouble bipolaire

Concernant les minéraux, plusieurs études retrouvent une association entre des apports diminués en certains minéraux (tels que le zinc, le fer, le cuivre, le sélénium, le magnésium, calcium, phosphore, potassium) et la dépression (**Thi Thu Nguyen et al, 2019 ; Nakamura et al, 2019**).

On retrouve une association inverse entre les apports en zinc et le risque de dépression De plus, une carence en zinc peut induire des symptômes dépressifs, tandis qu'une supplémentation en zinc permet l'amélioration de l'humeur, surtout en association avec un antidépresseur. Il y a plusieurs hypothèses expliquant l'association entre une carence en zinc et la dépression (**Lai et al, 2012 ; Jacka et al, 2012**).

Le zinc est un élément essentiel impliqué dans de nombreux processus physiologiques de régulation des émotions : modulation des cytokines, neurogènes hippocampique via le BDNF,

Synthèse Bibliographique

modulation de l'activité du glutamate et du N-méthyl-D-aspartate (NMDA), régulation hormonale et de l'axe HPA (**Mario, 2019**) (184).

Les niveaux cellulaires de zinc sont importants pour garantir un équilibre dans les régions cérébrales impliquées dans la dépression. Il a été montré en santé mentale qu'un déficit en zinc est observé chez les personnes présentant des troubles de l'humeur avec l'existence d'une corrélation entre intensité de la dépression et faible taux en zinc. Une supplémentation a entraîné sur ce principe une amélioration des symptômes et une potentialisation des effets antidépresseurs des traitements chez les personnes souffrant de dépression (**Marie, 2020**).

Il est doté de propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires qui vont diminuer l'inflammation qui a été suggéré comme l'une des hypothèses liées à la physiopathologie de la dépression. Sa carence va provoquer une augmentation du taux de cortisol l'impliquant dans la voie endocrinienne de la dépression. Elle va également entraîner une diminution de la neuroplasticité et de la neurogénèse car il régule la transmission synaptique. Elle va aussi agir sur la transmission glutamatergique et perturber son équilibre comme retrouvé dans la dépression. Son apport permet, lui aussi, d'augmenter l'expression du BDNF (**Marie, 2020**).

Matériel et Méthodes

Matériel et méthodes

1. Type et intérêt d'étude

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

Cette étude a pour but de mettre en évidence les concentrations du zinc chez les patients atteints des troubles bipolaires.

2. Population étudiée

L'échantillon étudié comporte 10 sujets atteints de troubles bipolaires ainsi que de 16 témoins en bonne santé.

Les dosages sont réalisés dans le laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie, Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen

3. Sources des données :

La collecte des données a été faite par utilisation d'un questionnaire comprenant différentes Items tels que l'âge, le sexe, taille, poids, Indice de Masse Corporelle (IMC),

Le dossier médical des patients était un autre support de toutes informations complémentaires concernant leurs pathologies, les antécédents personnelles, familiaux.

4. 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 centrifugés à **3000tr/min** pendant **10** minutes, les plasma recueilli sont codés ensuite conservés à **-70°C** jusqu'à son utilisation.

5. Détermination du taux de zinc

5.1. Les réactifs utilisés :

- L'acide nitrique (Fluka® ,69.5% et 53%)
- Peroxyde d'hydrogène (Fluka® ,30%)
- Acide perchlorique (Biochem/Chemopharma)

Toutes les solutions étaient préparées avec de l'eau ultra-pure obtenue à l'aide d'un système de purification d'eau Milli Q Gradient A 10.

Matériel et méthodes

5.2.Élimination des contaminants

La détermination des éléments traces est complexe en raison de leurs nombreuses interactions dans les différents compartiments environnementaux. La contamination de l'environnement par des traces de métaux toxiques est actuellement un problème majeur. C'est pourquoi, le matériel comme les manipulations doivent être protégés des contaminants (Attar ,2014 ; Raghunath et al ,2019).

Chaque dosage est précédé d'un nettoyage poussé du matériel utilisé à l'acide nitrique à 69% et préparé à 10% et d'un rinçage par l'eau ultra-pure.

5.3.Minéralisation des échantillons

La minéralisation consiste en une digestion de la matière organique présente dans le plasma afin d'obtenir une solution contenant la teneur totale des éléments de zinc présents dans la prise d'essai.

5.4.Préparation des échantillons

Dans des tubes en téflon de 60 ml, sont mis 7.5 ml d'acide nitrique et de 2.5 ml de peroxyde d'hydrogène auxquels sont ajoutés 1ml de plasma. Après agitation douce et un temps de repos 15 minutes pour éviter tout risque d'explosion, les tubes sont hermétiquement fermés et placés dans la microonde qui a une capacité de minéraliser 12 échantillons à la fois .

5.5.Appareillage

L'appareil utilisé pour la minéralisation est un four microonde de type TOPwave analytik jena AG (Germany). Le programme utilisé est spécifique pour le sang et tissus, il est illustré dans le tableau suivant :

Matériel et méthodes

Tableau 2 : Programme de minéralisation du plasma par le four microonde

Temps(C°)	Pression(bar)	Rampe(temps) (min)	Temps (min)	Energie (%)
160	50	5	5	90
190	50	1	10	90
50	0	1	10	0
50	0	1	10	0
50	0	1	1	0

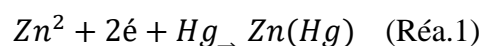
6. Méthode d'analyse :

La voltampèremètre permet d'étudier les relations entre le potentiel, l'intensité et le temps lors d'une électrolyse dans une cellule. De façon générale, elle permet d'identifier et de mesurer quantitativement un grand nombre de composés (cations, certains anions, composés organiques) qui, en solution, peuvent être réduits et/ou oxydés à la surface d'une électrode, et également d'étudier les réactions chimiques incluant ces composés (Attar, 2014).

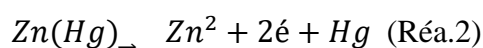
6.1 Principe de DPCSV

Le voltamètre à redissolution consiste à accumuler le zinc à la surface d'une électrode à goutte de mercure pendant la phase d'accumulation (Réa.1), en se plaçant à un potentiel inférieur au potentiel d'oxydoréduction du métal. Un balayage des potentiels les plus négatifs vers les positifs permet ensuite redissoudre les métaux amalgamés (Réa.2) lors du passage par leur potentiel d'oxydoréduction (Attar, 2014).

Phase d'accumulation :



Phase de redissolution :



Matériel et méthodes

6.2 Appareillage utilisé

Les concentrations du zinc ont été mesurées à l'aide d'un analyseur polygraphique Metrohm, qui génère des signaux de DPCSV et qui permet l'acquisition des intensités. Il est constitué de l'électrode de mercure à goutte pendante, d'une électrode de référence (Ag/AgCl/KCl 3M) dont le potentiel est remarquablement stable même lorsqu'elle débite des faibles courants, ainsi qu'une électrode auxiliaire en platine. La formation des gouttes de mercure et leur maintien au bout de l'électrode sont assurés par un système entièrement pneumatique (N₂ ultra-pure). La solution est agitée à l'aide d'un agitateur magnétique.

6.3 Les ajouts dosés

Les techniques électrochimiques par redissolution sont trop sensibles aux conditions de mesure, il faut donc avoir recours à des ajouts d'aliqotes d'une solution de standard et de suivre l'évolution de la concentration en métal labile en fonction de la concentration en métal totale. Théoriquement, une meilleure précision est obtenue avec l'ajout correspondant à la valeur attendue de la concentration de l'élément analysé (**Idrissi, 2006**).

Afin de vérifier l'absence de contamination, la cellule d'électrolyse qui contient le blanc a été analysée.

A partir d'une courbe d'étalonnage obtenue par la méthode des ajouts dosés, la concentration du Zinc de chaque échantillon est déterminée par le logiciel Trace Master 5.

7. Etude statistique

Le test de Kolmogorov-Smirnov est utilisé pour vérifier si la distribution des variables suit une loi normale ($p > 0.05$). Les résultats sont exprimés par la moyenne arithmétique plus ou moins l'écart type ($X \pm \delta$). Du fait de la normalité de la distribution, le choix s'est porté sur des tests paramétriques : le test t de Student pour comparer entre deux moyennes.

Le logiciel MINITAB version/18 a été utilisé.

Résultats et Interprétation

Résultats et Interprétation

1 Les résultats

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

Cette étude a porté sur un échantillon total de 26 individus : 10 cas atteints des troubles bipolaire et 10 témoins sains.

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans les tableaux suivant :

Tableau 3 : Caractéristiques anthropométriques et sociodémographiques :

		Cas		Témoins		P- value
Age (ans)		36,20 \pm 10,141		36,25 \pm 7,707		0,990
Sexe(%) (femme/homme)		50% (5)	50% (5)	50% (8)	50% (8)	1
IMC (kg/m ²)	Moyenne générale	25,46 \pm 3,292		27,26 \pm 4,409		0,249
	Normal	40,0% (4)		43,8% (7)		
	Surpoids	50,0% (5)		25,0% (4)		
	Obésité	10,0% (1)		31,3% (5)		
Niveau d'instruction%						0,353
Universitaire		30,0% (3)		50,0% (8)		
Secondaire		30,0% (3)		12,5% (2)		
Moyen Primaire		10,0% (1) 30,0% (3)		25,0% (4) 12,5% (2)		
Situation Familiale						0,47
Célibataire		40,0% (4)		37,5% (6)		
Marié		30,0% (3)		62,5% (10)		
		30,0% (3)		0,0% (0)		
Activité professionnelle	Avec	40,0%(4)		56,3% (4)		0,310
	Sans	60,0%(6)		43,8% (9)		
	étudiant	0%		18,75%(3)		

IMC : indic du masse corporelle (poids (kg)/taille (m2)

1.1. L'âge

Les caractéristiques de la population étudiée montrent que l'âge moyen est de 36,20 \pm 10,141 ans et 36,25 \pm 7,707 ans pour les témoins et les malades respectivement.

On remarque que le p-value ($> 0,05$), on peut déduire qu'il n'existe pas une différence significative d'âge entre les cas et les témoins.

Résultats et Interprétation

1.2. Le Sexe

La population de trouble bipolaire comprenait 5 sujets féminins (50%) contre 5 sujets masculins (50%), ainsi que les témoins présentait 8 sujets de sexe féminin (50%) et 8 sujets de sexe masculin (50%).

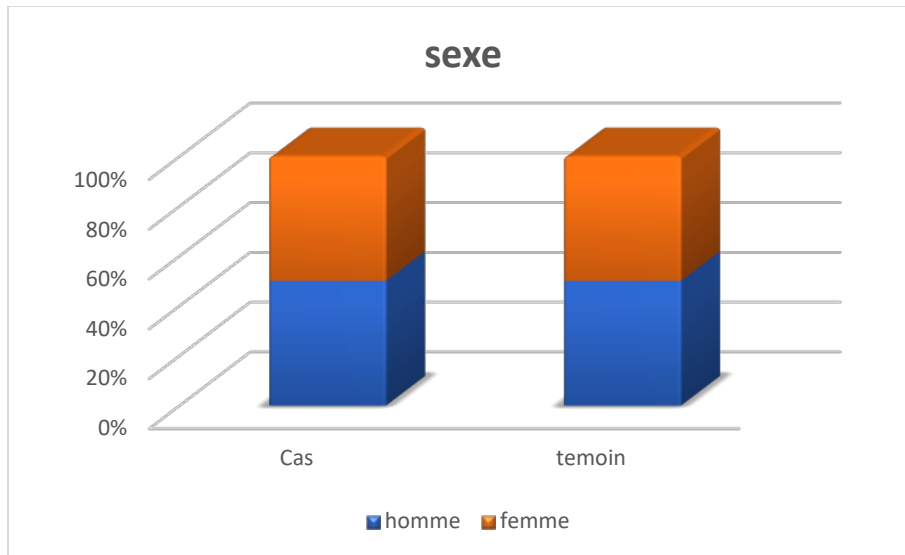


Figure 5 : Histogramme des fréquences de sexe pour les cas et les témoins.

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 25,46±3,292 kg/m², celle des témoins est de 27,26± 4,40 kg/m².

Le p-value de IMC était égale (p=0,249), cela confirme il n'y a pas une différence significative entre les cas et les témoins.

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.

Nous avons remarqué que la moitié des cas font partie de la classe des surpoids, et 10% sont obèse.

Résultats et Interprétation

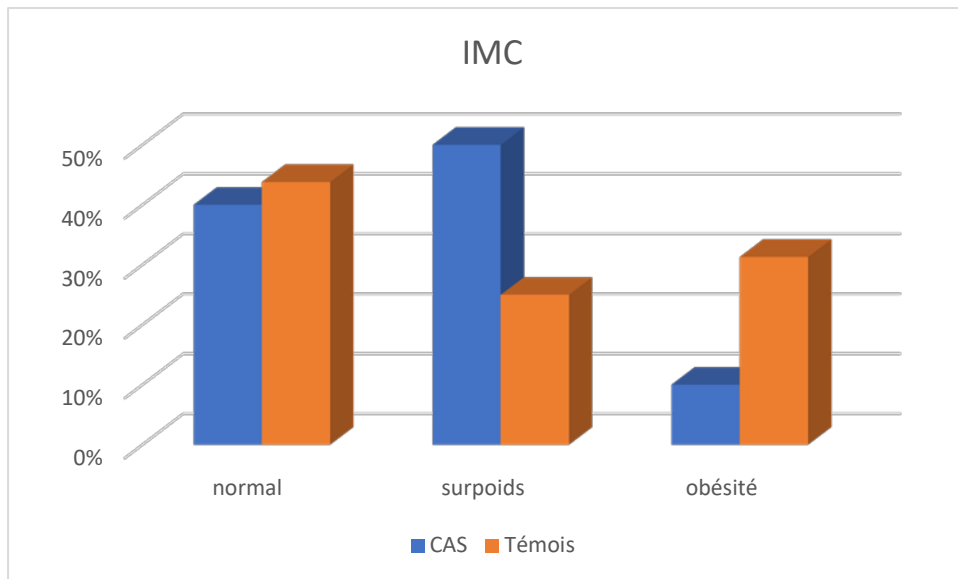


Figure 6 : histogramme des différents classes de IMC chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins

1.4. Niveau d'instruction

On remarque que chez nos malades les niveaux primaires, secondaire, universitaire ont une fréquence de 30%. Tandis que le cycle moyen représente seulement 10%.

La moitié des témoins représente un cycle universitaire suivis de 25% en moyenne, et 12,5% aux autres cycles (primaires et secondaires). La p-value calculée par test de Khi deux est égale à ($p=0,353$), on déduit qu'il n'existe aucune différence significative d'âge entre les cas et les témoins.

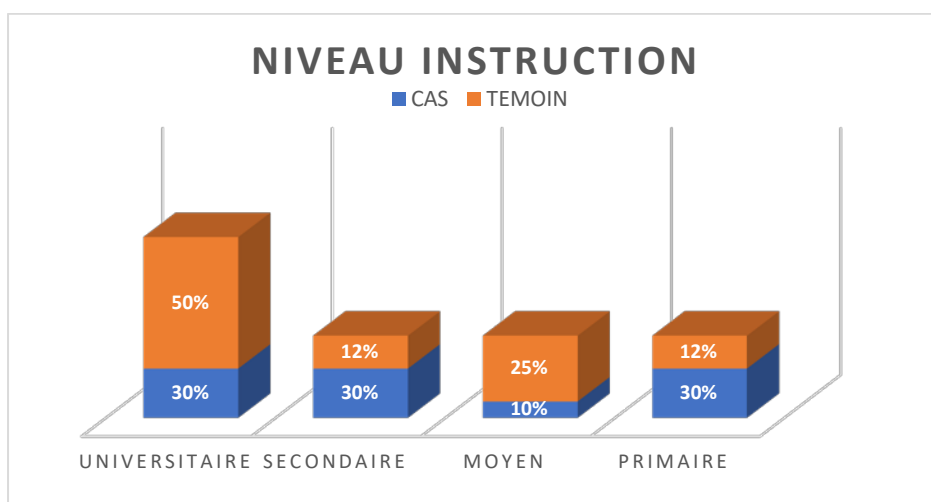


Figure 7 : histogramme des niveaux d'instruction chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins

Résultats et Interprétation

1.5. Situation familiale

Dans l'ensemble des patients, 40% était célibataires, 30 % était mariés et 30%. Tandis que chez les témoins 62,5 % était mariés et 37,5 % célibataires.

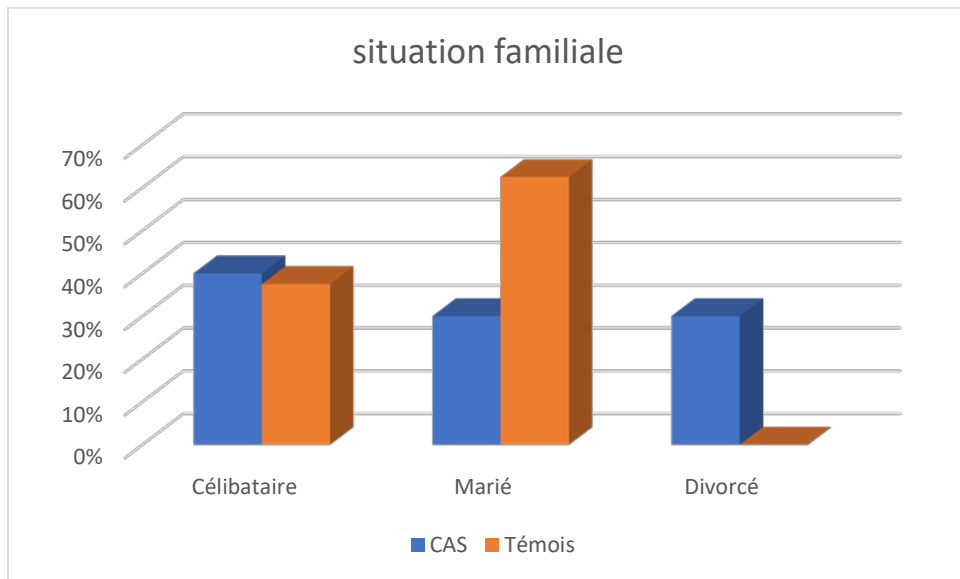


Figure 8 : histogramme des situations familiales chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins

1.6. Activité professionnelle

Selon la figure 9, 60% des patients sont sans activité professionnelle, contre 43,8% chez la population témoin.

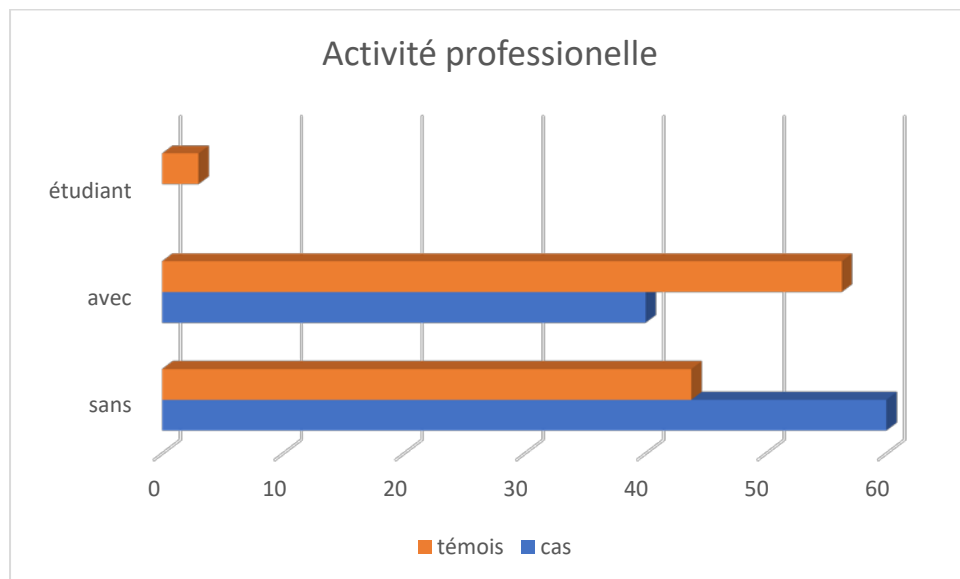


Figure 9 : histogramme des activités professionnelles chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins

Résultats et Interprétation

2 Caractéristique médicale de la population

Tableau 4 : Caractéristique médicale de la population

	Cas	Témoins
L'âge de découverte de maladie	21,4±3,893	/
La durée de maladie	14,9±11,45	/

Selon le tableau 4:

La moyenne de l'âge de découverte de la maladie est 21,4±3,893 ans. La moyenne de la durée de la maladie est de 14,9±11,45ans.

3. Les antécédents

3.1 familiaux

Tableau 5 : les antécédents familiaux en trouble psychiatriques

		Cas	Témoins	P-value
Antécédents familiaux	oui	70% (7)	12,5% (2)	0,003
	non	30 % (3)	87,5 % (14)	

Les antécédents psychiatriques prédominent chez les cas avec un pourcentage de 70%. Cependant chez les témoins cette fréquence est de 12,5%.

3.2 Les antécédents personnels

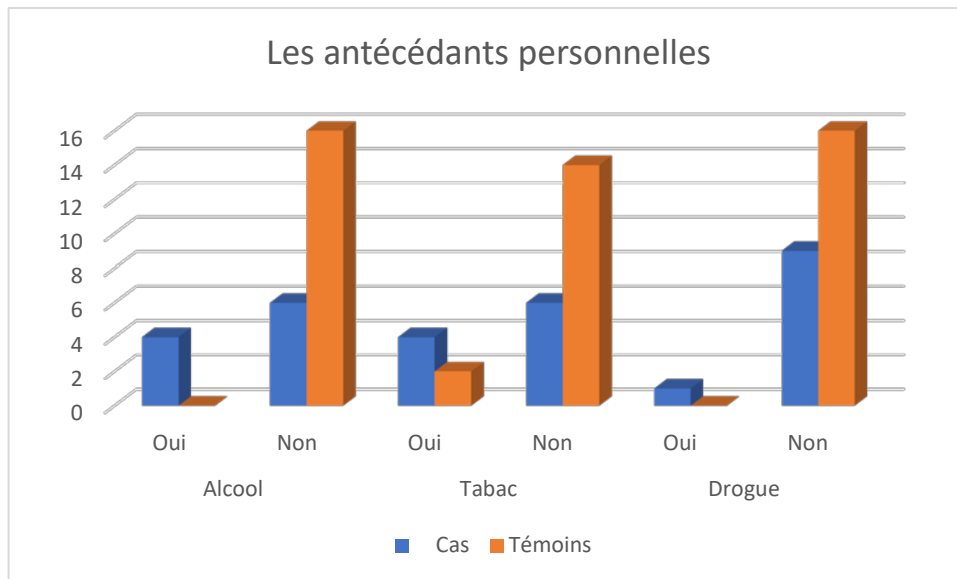
Tableau 6 : Les antécédents personnels

		Cas	Témoins	P-value
Alcool	Oui	40% (4)	0%	0,006
	Non	60 % (6)	100 % (16)	
Tabac	Oui	40 % (4)	12,5 % (2)	0,105
	Non	60% (6)	87,5 % (14)	
Drogue	Oui	10%(1)	0 %	0,249
	Non	90 % (9)	100 % (16)	

A partir de tableaux 6, on remarque que, chez les cas presque la moitié sont des consommateurs de l'alcool et du tabac. Tandis que, chez les témoins, on ne retrouve aucun alcoolique ni consommateur de drogue, en revanche, 12% était fumeurs.

Un lien statistiquement significatif est retrouvé juste pour l'alcool.

Résultats et Interprétation



**Figure 10 : histogramme des antécédents personnels
Chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins**

3.4 La consanguinité

Tableau 7 : La consanguinité chez les cas et les témoins

		cas	temoins	P value
cosanguinité	oui	40% (4)	6,3% (1)	0,028
	non	60% (6)	93,8% (15)	

Le tableau 7 montre que le taux de consanguinité était plus élevé chez les sujets atteints de trouble bipolaire 40% contre 6,3% chez les témoins.

On peut déduire qu'il existe une différence significative entre les cas et les témoins ($p=0,028$).

Résultats et Interprétation

4. Le taux de zinc

Tableau 9 : le taux de zinc chez les cas et les témoins

	Cas	témoins	P
Concentration de zinc ($\mu\text{g/ml}$)	$0,5750\pm 0,103$	$0,6288\pm 0,1415$	0,277

Le tableau9 montre que la moyenne de taux de zinc chez nos patients était de $0,5750\pm 0,1384$ $\mu\text{g/ml}$ par contre elle est de $0,6288\pm 0,14151$ $\mu\text{g/ml}$ chez les témoins. On note une hypozincémie non significative chez les cas ($p=0,277$).

Discussion

Discussion

Ce travail avait pour objectif principal de mesurer le taux de zinc chez des patients atteints troubles bipolaires.

Notre étude a été réalisée sur 10 patients atteints du trouble bipolaire et 16 témoins.

L'âge moyen de nos patients bipolaires est de $36,20 \pm 10,141$ ans et celle des témoins égale à $36,25 \pm 7,707$ ans. Cela concorde avec l'étude épidémiologique d'Andres Herane et al, portant sur 56 sujets bipolaires admis à la clinique psychiatrique de l'université de Chili entre 2003 et 2004, l'âge moyen des patients était de 36,2 ans (**Herane et al, 2006**).

L'étude prospective d'EL Ayoubi El Idrissi et al en 2016 portant sur des patients bipolaires stabilisés et suivis en consultation au niveau du service de psychiatre à l'hôpital Ibn AL Hassan de Fès, 34 patients ont été recrutés. L'âge moyen était de $36,48 \pm 11,41$ ans (**Congres de l'encéphale, 2015**).

La moyenne de l'IMC dans le groupe cas est de $25,47 \pm 3,292$ kg/m² par contre dans le groupe témoins, il est $27,26 \pm 4,409$ kg/m², on remarque que (50%) des cas font partie des surpoids et (10%) sont obèses.

Pour les autres caractéristiques sociodémographiques de notre échantillon, nous avons constaté que le trouble bipolaire touchait surtout les sujets célibataires (40%) que les sujets divorcés et mariés. La majorité des patients de troubles bipolaires sont sans activité professionnelle (60%). A propos des différents niveaux d'instruction, on note que les cas partagent le même pourcentage (30%) concernant le niveau primaire, secondaire et universitaire, par contre, chez les témoins, on note que la fréquence la plus élevée est notée dans le niveau universitaire.

Nos résultats concordent avec ceux du Pr Ziri, qui stipule que cette pathologie touche davantage les personnes célibataires (47%) que les mariés (42%), les divorcés (7%) ou les veufs (4%). Ceux ayant un niveau d'instruction supérieur (34,3%) ou secondaire voire primaire (31,5%) sont plus affectés que ceux qui n'ont pas connu une scolarité (2,7%).

El Ayoubi El Idrissi et al., 2016 a constaté que 52% des bipolaires étaient célibataires, 24% avaient un niveau d'instruction supérieure et 48% étaient sans profession (**Congres de l'encéphale, 2015**).

I. Suzanne et al., avaient constaté que 66% des patients bipolaires étaient célibataires, divorcés ou veufs mais seulement 18% était en chômage ou sans travail (**Suzanne I. et al, 2000**).

Le trouble bipolaire est une pathologie qui affecte près de 2% de la population mondiale. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le TB débute en général entre 15 et 24 ans. Il est à noter que nos résultats se concordent avec ceux de l'OMS. L'âge de

Discussion

découvert estimer dans notre population est de $21,4 \pm 3,893$ ans et la durée de la maladie était en moyen de $14,9 \pm 11,45$ ans.

Dans une autre étude, Chebbi et al, 2016, avait trouvé un âge de début du trouble bipolaire 25,2 ans et avec une durée moyenne d'évolution du trouble de 13,8 ans (**Congres de l'Encephale, 2015**). Morgan et al. (**Australie, 2005**), rapportent aussi un âge de début de 25 ans. Tandis que Szadoczky et al. (**Hongrie, 1998**), avaient estimé l'âge de début du trouble bipolaire à 20ans en moyenne.

Dans notre étude, les cas avec des antécédents personnels de consommation de toxiques, représente 40 % pour les fumeurs, 40% alcoolique, et 10% pour les drogues. Nos résultats sont en accord avec l'étude réalisée par Pr Ziri dans le CHU de Tizi Ouzou qui indique que 41 % des patients bipolaires ont des antécédents toxiques dont le tabac et l'alcool.

Dans une étude américaine, publiée en 2006, B.A. Gaudiano et al, avaient retrouvé un taux de 48% de patients ayant eu des antécédents de troubles liés à l'utilisation de substances, sur un groupe de 85 sujets bipolaires de type I (**Congres de l'Encéphale, 2015**).

J.M. Azorin et al. rapportent aussi que dans une cohorte française de 795 de sujets bipolaires, ces derniers ont présenté dans le passé des problèmes liés à la consommation d'alcool (25,8 %), de cannabis (12,8 %) ou d'autres substances toxiques (6,9 %) (**Azorin et al, 2009**).

Selon nos résultats, on remarque que le taux de consanguinité est plus élevé chez les sujets atteint de trouble bipolaire (40%) contre (6,3%) chez les témoins, et on aperçoit une prédominance des antécédents familiaux de trouble psychiatriques chez les cas avec un pourcentage de (70%). Ces résultats montrent que les antécédents psychiatriques représentent un facteur de risque liés à l'apparition du trouble bipolaire.

Dans une étude transversale descriptive et comparative réalisée au service de psychiatrie au CHU de Monastir en 2001, **Mrad et al** ont constaté que parmi les 130 sujets bipolaires inclus dans l'étude, 76 patients avaient des antécédents familiaux thymiques (au moins un épisode maniaque et/ou dépressif chez les apparentés de premier ou deuxième degré) (**Mrad et al, 2007**).

L'analyse du taux du zinc dans notre étude a montré que le taux de zinc est de $0,5750 \pm 0,1384$ µg/ml pour les cas par contre, le taux chez les témoins est égale à $0,6288 \pm 0,14151$ µg/ml, on remarque qu'il a une hypozincémie non significative chez les cas.

On se comparant avec la littérature, on cite l'étude de **Styczen, 2017**, dont le but était de déterminer et de comparer la concentration de zinc dans le sang des patients dépressif (stade actif ou rémission) et des volontaires sains (témoins).

Discussion

La concentration de zinc a été mesurée par spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ET AAS). Les résultats obtenus ont révélé que la concentration de zinc en phase déprimée était statistiquement inférieure à celle des volontaires sains [0,89 contre 1,06 mg / L], alors que le taux de zinc chez les patients en rémission n'était pas significativement différent des témoins [1,07 vs 1,06 mg / L], respectivement.

Bien que le corps humain contienne 2-4 g de zinc, les valeurs normales de la zincémie sont comprises entre 12,3-16,9 $\mu\text{mol/L}$. Les déficits biologiques modérés (sans signes cliniques) sont définis pour des zincémies inférieures à 10,7 $\mu\text{mol/L}$ et inférieures à 6 $\mu\text{mol/L}$ dans le cas de déficits sévères, Une zincémie de 14 $\mu\text{mol/L}$ serait prédictive d'un meilleur état de santé (**Roussel et al, 2009; Tapiero et Tew, 2003**).

Conclusion

Conclusion

Le trouble bipolaire est l'un des troubles mentaux les plus sévères que l'OMS situe au sixième rang des pathologies les plus invalidantes, mais il reste méconnu dans notre population.

Cette étude a permis d'établir un profil sociodémographique des sujets atteints du trouble bipolaire dans la région de Tlemcen, ainsi que les antécédents familiaux psychiatriques et les antécédents personnels.

La population étudiée a montré un âge moyen de $36,25 \pm 7,707$ ans, celui de début du trouble était de $21,4 \pm 3,893$ ans avec une durée d'évolution moyenne de $14,9 \pm 11,45$ ans.

Nous avons observé que la consanguinité, les antécédents familiaux de trouble psychiatrique et la consommation d'alcool sont parmi les facteurs de risques associés à l'apparition du trouble bipolaire.

Suite à l'analyse statistique réalisée on n'a pas remarqué de différence significative en ce qui concerne le taux de Zinc entre cas et témoins.

Le résultat de ce travail ouvre de vastes perspectives dans la compréhension du rôle du zinc dans la physiopathologie de troubles bipolaires. Il convient d'approfondir d'avantage les recherches sur le zinc en tant qu'une nouvelle cible de recherche pour le traitement de différents troubles de l'humeur et maladies neurodégénératives.

Nous espérons que cette étude sera renforcée par d'autres travaux, notamment en Algérie

Références

Références

A

- Abdolmaleky HM, Yaqubi S, Papageorgis P, Lambert AW, Ozturk S, Sivaraman V, et al, 2011, Epigenetic dysregulation of HTR2A in the brain of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research* ; 129(2-3) :183-90.
- Alam R, Abdolmaleky HM, Zhou J-R, 2017, Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* ; sept 2017 ;174(6) :651-60.
- Ambrósio G, Kaufmann FN, Manosso L, Platt N, Ghisleni G, Rodrigues ALS, et al, 2018, Depression and peripheral inflammatory profile of patients with obesity, *Psycho neuroendocrinology* mai 2018 ; 91 :132-41.

AMMAR M, 2014: Détermination du taux des oligoéléments sélénium et zinc dans le cheveu des patients atteints par le psoriasis au moyen de la spectrométrie par fluorescence X et de l'activation neutronique instrumentale, Thèse Doctorat, Université Ferhat Abbas - Sétif 1 ; P 27-30.

- American Psychiatric Association. DSM-V. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5ème édition, 2014, Traduction française édition Elsevier Masson, 2015
- Arnaud,H Faure eds. Le zinc en médecine et biologie ; Paris : Editions Médicales Internationales .1987. Pp. 64-8.
- Azorin J.-M. et al. Modalités de prise en charge de l'accès maniaque ou mixte aigu et évolution à trois mois. *L'Encéphale*, 2009.

B

- Baca-Garcia E, Perez-Rodriguez MM, Basurte-Villamor I, López-Castromán J, Fernandez del Moral AL, Jimenez-Arriero MA, et al. Diagnostic stability and evolution of bipolar disorder in clinical practice: a prospective cohort study. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Jun;115(6):473–80.
- Bethouart F. Intérêts des outils de dépistage pour la prise en charge de la dépression bipolaire en médecine générale: implications thérapeutiques [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2009.
- Bailly D. Troubles bipolaires et abus de substances. *L'Encéphale*, 2007; Suppl 3: S114-S119.

Références

- Berger MM, Roussel A-M. Complémentation ou supplémentation en oligo-éléments : qui, pourquoi, comment ? Nutr Clin Métabolisme. mai 2017;31(2):93-102.
- Bartolomei MS, Tilghman SM. Genomic imprinting in mammals. Annu Rev Genet. 1 déc 1997;31(1):493-525
- Bhatnagar S, Taneja S. Zinc and cognitive development. Br J Nutr 2001;85(suppl2):S139-S145.
- Berger MM, Cavadini C, Chioloro R, Guinchard S, Krupp S, Dirren H. Influence of large intakes of trace elements on recovery after major burns. Nutrition. 1994. 10, 327-34; discussion 52.
- Berger MM, Chioloro RL. Apport d'antioxydants en réanimation: pourquoi, lesquels, avec quels objectifs ? Réanimation 2001; 10:527-34 Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. J Clin Endocrinol Metab, 2010; 95: 25-33.
- Bisson M, Diderich R, Hulot C, Houeix N, Lacroix G, Lefevre JP, Leveque S, Magaud H, Morin A. Zinc et ses dérivés. INERIS – Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Mars 2005 ; 2 : 1-69
- Bartolomei MS, Tilghman SM, 1997, Genomic imprinting in mammals. Annu Rev Genet. 1 ; 31(1) :493-525.
- Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, et al, 2013, So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? BMC Med.;11:200.
- Bhatnagar S, Taneja S, 1988, Zinc and cognitive development. Br J Nutr biology; pp. 147-72. Berlin: Springer-Verlag.
- BORDENEUVE H, 2019 : Oligoéléments (zinc et sélénium) et alimentation : dans quel cadre proposer une supplémentation ? Thèse Doctorat, Université Toulouse III Paul Sabatier ; P17

Références

- . Caillard V. Aspects évolutifs des troubles bipolaires. L'Encéphale, 2006 ; 32, cahier 2: 18-20.
- Cannon DM, Ichise M, Fromm SJ, Nugent AC, Rollis D, Gandhi SK, et al, 2006, Serotonin Transporter Binding in Bipolar Disorder Assessed using [11C]DASB and Positron Emission Tomography. Biological Psychiatry ; 60(3):207-17.
- Carrard A, Salzman A, Malafosse A, Karege F, 2011, Increased DNA methylation status of the serotonin receptor 5HT_{1A} gene promoter in schizophrenia and bipolar disorder. Journal of Affective Disorders ; 132(3):450-3.
- Congrès de l'Encéphale, 2015, revue de psychiatrie clinique biologique et thérapeutique. pp.43-44.
- Chvapil M, Ryan JN, Elias SL, Peng YM, 1965, Protective effect of zinc on carbonic composition, Oxford, Pergamon Press ; p31
- Cruceanu C, Alda M, Nagy C, Freemantle E, Rouleau GA, Turecki G, 2013, H3K4 trimethylation in synapsin genes leads to different expression patterns in bipolar disorder and major depression. The International Journal of Neuropsychopharmacology ; 16(02):289-99.
- Chvalil M, Stankova L, Zukoski CT, Zukoski C. Inhibition of some functions of polymorphonuclear leukocytes by in vitro zinc. J Lab Clin Med. 1977. 19, 186-96.
- Cannon DM, Ichise M, Fromm SJ, Nugent AC, Rollis D, Gandhi SK, et al. Serotonin Transporter Binding in Bipolar Disorder Assessed using [11C]DASB and Positron Emission Tomography. Biological Psychiatry. 1 août 2006;60(3):207-17.
- Cruceanu C, Alda M, Nagy C, Freemantle E, Rouleau GA, Turecki G. H3K4 trimethylation in synapsin genes leads to different expression patterns in bipolar disorder and major depression. The International Journal of Neuropsychopharmacology. mars 2013;16(02):289-99.

D

Références

- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* janv 2008;9(1):46-56.
- DENIS, Rachel. Evaluation d'une nouvelle thérapie de groupe pour les patients avec un trouble bipolaire. Thèse de doctorat : Univ. Genève, 2005, no. Méd. 10432.
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry.* mars 2010;67(5):446-57.

E

- EL ABBAS I,2010 :Les troubles bipolaires chez l'adulte .Thèse Doctorat. ,Université Cadi Ayyad ;Marrakech ;1-45p.
- Espagne R I,Leist TP,De Sousa EA,Lorsque métaux concurrence : un cas de carence en cuivre myélonéuropathie et l'anémie .*Nat Clin Pract Neurol.* Fév 2009 ;5 (2) :106-11 .
- Engel SR, Creson TK, Hao Y, Shen Y, Maeng S, Nekrasova T, et al. The extracellular signal-regulated kinase pathway contributes to the control of behavioral excitement. *Mol Psychiatry.* avr 2009;14(4):448-61.

F

- Favier A. Zinc-ligand interactions and oxygen free radicals formation in Handbook on metalligand interactions in biological fluids. In G Berthon ed. *Bioinorganic chemistry*; New York: Marcel Dekker. 1995. pp. 876-87.
- Forman HJ, Fridovich I. On the stability of bovine superoxide dismutase. The effects of metals. *J Biol Chem.* 1973. 248, 2645-9.
- Foster M., Samman S. Zinc and redox signaling: perturbations associated with cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Antioxid. Redox Signal.* 2010;13:1549–1573. doi: [10.1089/ars.2010.3111](https://doi.org/10.1089/ars.2010.3111).

Références

- Frederickson CH, Won Suh S, Silva D, Frederickson CJ, Thompson RB. Importance of zinc in the central nervous system: the Zn-containing neuron. *J Nutr* 2000;130:1471-83

G

- Gaudio B.A. et al. Impact of remitted substance use disorders on the future course of bipolar I disorder: Findings from a clinical trial. *Psychiatry Research*, 2008; 160: 63–71
- Genève ,1973 :les oligoéléments en nutrition humaine ;Organisation Mondiale de la santé série des rapports techniques N°532 .13p .
- Ghadirivasfi M, Nohesara S, Ahmadkhaniha H-R, Eskandari M-R, Mostafavi S, Thiagalingam S, et al. Hypomethylation of the serotonin receptor type-2A Gene (HTR2A) at T102C polymorphic site in DNA derived from the saliva of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. juill 2011;156(5):536-45.
- Gigante AD, Young LT, Yatham LN, Andreazza AC, Nery FG, Grinberg LT, et al, 2011, Morphometric post-mortem studies in bipolar disorder : possible association with oxidative stress and apoptosis, *Int J Neuropsychopharmacol*, 14(8) :1075-89.
- Glitz DA, Manji HK, Moore GJ. Mood disorders: treatment-induced changes in brain neurochemistry and structure. *Semin Clin Neuropsychiatry*. oct 2002;7(4):269-80.
- Gorwood P. Masques trompeurs et diagnostics différentiels du trouble bipolaire. *L'Encéphale*, 2004 ; XXX : 182-93.
- GUY BESANCON., 2016 : Manuel de psychopathologie, Dunod, 1993 pour la première édition, 5 rue Laromiguière, 75005 Paris ; 267 p.
- GUY BESANCON., 2016 : Manuel de psychopathologie, Dunod, 1993 pour la première édition, 5 rue Laromiguière, 75005 Paris ; 269 p.

H

- Henry C., Gay Maladie maniaco-dépressive ou troubles bipolaires. Encyclopédie Orphanet. Janvier 2004.
<http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-troublesbipolaires.pdf>
- Hambidge ,K ,M ., hambidge ,C .,Jacobs,M.A .& Baum,J.D. pediat .1972. RES.6 ,868.
- Herane A. et al. Epidemiologic characteristics of bipolar patients admitted to the psychiatric clinic of the university of Chile. 2nd biennial conference of the international society for bipolar disorders.Blackwell Publishing Ltd, Bipolar Disorders, 2006 ; 8 (Suppl.1) : 1-68.
- Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. Annu Rev Neurosci. 2001;24:677-736.
- Henry C.Troubles bipolaires et personnalités borderline chez l'adulte. L'Encéphale, 2007; Suppl 3 : S110–S113.

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 ; p312.
- 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 ; p407

J

- Jacka FN, Maes M, Pasco JA, Williams LJ, Berk M. Nutrient intakes and the common mental disorders in women. J Affect Disord. déc 2012;141(1):79-85.
- Jean-Baptiste Duboc. Les séquençage d'exome dans le trouble bipolaire : une approche par symptômes candidats. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01230845.

Références

- Juliana Paz Matias et al. Effect of zinc supplementation on superoxide dismutase activity in patients with ulcerative rectocolitis (Nutr Hosp. 2015;31:1434-1437) DOI:10.3305/nh.2015.31.3.7685

K

- Kirchgessner M, Kreuser M and Roth FX 1994. Alters-und geschlechtsbedingte Unterschiede in den Gehalte and Fe, Zn, Cu und verschiedener koperptien sowie ihre Retention bei Mastschweinen. Archives of Animal Nutrition 46, 327, 337.
- Kirchgessner M, Kreuzer M, Roth FX.. Age and sex dependent variation in the content of Fe, Zn, Cu and Mn in different body parts and their retention in fattening pigs. Arch Tierernahr, 1994; 46: 327-37.
- Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. Nature. oct 2008;455(7215):894-902.
- Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: Depression Fans the Flames and Feasts on the Heat. Am J Psychiatry. nov 2015;172(11):1075-91.
- Kaminsky Z, Tochigi M, Jia P, Pal M, Mill J, Kwan A, et al. A multi-tissue analysis identifies HLA complex group 9 gene methylation differences in bipolar disorder. Molecular psychiatry. 2012;17(7):728-40.
- Kraepelin E. La folie maniaque dépressive. *Traté de psychiatrie* (T3, 3è éd, Leipzig). Rev Sci Psychol, 3. 1913. 221-389 (et 1913; 4: 337-60).

L

- La Haute Autorité de Santé en juin 2015. © Haute Autorité de Santé – 2015
- Lucie B, 2014 :Oligothérapie et personne agée : interet du chrome ,du sélénium ,du zinc et du cuivre ?,Thèse Doctorat . , Université Toulouse III Paul Sabatier.,62p.

Références

- Lang UE, Borgwardt S. Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies. *Cell Physiol Biochem*. 2013 ;31(6) :761-77.
- Liu T, Zhong S, Liao X, Chen J, He T, Lai S, et al. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression. Zhang XY, éditeur. *PLOS ONE*. 7 oct 2015;10(10):e0138904.
- LevensonCW. Zinc: the new antidepressant? *Nutr Rev* 2006;64:39-42.
- Lucken-Ardjomande S, Martinou J-C. Regulation of Bcl-2 proteins and of the permeability of the outer mitochondrial membrane. *C R Biol*. juill 2005;328(7):616-31.
- Lai J, Moxey A, Nowak G, Vashum K, Bailey K, McEvoy M. The efficacy of zinc supplementation in depression: Systematic review of randomised controlled trials. *J Affect Disord*. janv 2012;136(1-2):e31-9.
- Leboyer et al. Pathogenesis of bipolar disorders: genetic vulnerability and environmental factors, *Rev Prat*, 2005

M

- Mrad A. et al. Caractéristiques cliniques des patients bipolaires type I en fonction de leurs antécédents familiaux thymiques. *L'Encéphale*, 2007 ; 33: 762—767.
- Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry*. mai 2009;65(9):732-41.
- Moylan S, Berk M, Dean OM, Samuni Y, Williams LJ, O'Neil A, et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: Why so much stress? *Neurosci Biobehav Rev*. sept 2014;45:46-62.

Références

- Mulle JG, Fallin MD, Lasseter VK, McGrath JA, Wolyniec PS, Pulver AE. Dense SNP association study for bipolar I disorder on chromosome 18p11 suggests two loci with excess paternal transmission. *Molecular psychiatry*. 2007;12(4):367-75.

N

- Nikolova YS, Koenen KC, Galea S, Wang C-M, Seney ML, Sibille E, et al. Beyond genotype: serotonin transporter epigenetic modification predicts human brain function. *Nat Neurosci*. sept 2014;17(9):1153-5.
- Nakagawa T, Yuan J. Cross-talk between two cysteine protease families. Activation of caspase-12 by calpain in apoptosis. *J Cell Biol*. 21 août 2000;150(4):887-94.
- Nakamura M, Miura A, Nagahata T, Shibata Y, Okada E, Ojima T. Low Zinc, Copper, and Manganese Intake is Associated with Depression and Anxiety Symptoms in the Japanese Working Population: Findings from the Eating Habit and Well-Being Study. *Nutrients*. 15 avr 2019;11(4):847
- Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. sept 2008 [cité 26 mars 2019];11(06). Disponible sur: <https://academic.oup.com/ijnp/articlelookup/doi/10.1017/S1461145707008401>

P

- polymorphonuclear leukocytes by in vitro zinc. *J Lab Clin Med*. 1977. 19, 186-96.
- Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J Nutr*. 2000. 130, 1447S-54S.
- Prasad AS. Zinc: mechanisms of host defense. *J Nutr*. 2007. 137, 1345-9.
- Parsey RV, Hastings RS, Oquendo MA, Hu X, Goldman D, Huang Y, et al. Effect of a triallelic functional polymorphism of the serotonin-transporter-linked promoter region on expression of serotonin transporter in the human brain. *Am J Psychiatry*. janv 2006;163(1):48-51.

Références

- Provenzi L, Giorda R, Beri S, Montirosso R. SLC6A4 methylation as an epigenetic marker of life adversity exposures in humans: A systematic review of literature. *Neurosci Biobehav Rev.* déc 2016;71:7-20.
- Price MA, Cruzalegui FH, Treisman R. The p38 and ERK MAP kinase pathways cooperate to activate Ternary Complex Factors and c-fos transcription in response to UV light. *EMBO J.* 2 déc 1996;15(23):6552-63.
- *Psychiatr Scand.* 2007 Jun;115(6):473–80.

R

- R .Bruce Wilcox *Biochimie ED prodel*
- Roussel M.A Hiniger-Favier I. Éléments-traces essentiels en nutrition humaine :chrome ,sélénium , zinc et fer .*Endocrinologie -Nutrition* ,2009 ;10- 359 -B-10
- Roussel M.A, Hiniger-Favier I. Éléments-traces essentiels en nutrition humaine : chrome, selinium , zinc et fer. *Endocrinologie-Nutrition*, 2009; 10-359-B-10.
- Rouillons F. Epidémiologie du trouble bipolaire. *L'Encéphale* 1997 ; (Suppl 1) : 7-11.

S

- Seve M ,Favier A.Métabolisme du zinc .*Endocrinologie -Nutrition* ,2002 ;10-359-D610,1-6
- Savitz JB, Price JL, Drevets WC. Neuropathological and neuromorphometric abnormalities in bipolar disorder: view from the medial prefrontal cortical network. *Neurosci Biobehav Rev.* mai 2014;42:132-47
- Soeiro-de-Souza MG, Salvadore G, Moreno RA, Otaduy MCG, Chaim KT, Gattaz WF, et al. Bcl-2 rs956572 Polymorphism is Associated with Increased Anterior Cingulate Cortical Glutamate in Euthymic Bipolar I Disorder. *Neuropsychopharmacology.* févr 2013;38(3):468-75.
- Sensi SL, Paoletti P, Koh J-Y, Aizenman E, Bush AI, Hershfinkel M. The Neurophysiology and Pathology of Brain Zinc. *J Neurosci.* 9 nov 2011;31(45):16076-85.

Références

- Suzanne I. et al. Evolution et retentissement sociofamilial des troubles bipolaires de l'humeur. *Ann Méd Psychol* 2000; 159: 554-9.
- Stéphanie Bauché. CONTRIBUTION A LA RECHERCHE DE VULNERABILITE A LA SCHIZOPHRENIE : ETUDE DE REGIONS ET DE GENES CANDIDATS. *Neurosciences*. 2002. ffhal-01367133f
- Stahl SM, Muntner N. *Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques*. Paris, France: Médecine sciences publications, impr. 2010; 2010. xiv+1116 p.
- Sugawara H, Iwamoto K, Bundo M, Ueda J, Miyauchi T, Komori A, et al. Hypermethylation of serotonin transporter gene in bipolar disorder detected by epigenome analysis of discordant monozygotic twins. *Translational Psychiatry*. juill 2011;1(7):e24.
- Styczen k, 2017, The serum zinc concentration as a potential biological marker in patients with major depressive disorder

T

- Tapiero H, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomed. Pharmacother*, 2003; 57: 399-411.
- Thi Thu Nguyen T, Miyagi S, Tsujiguchi H, Kambayashi Y, Hara A, Nakamura H, et al. Association between Lower Intake of Minerals and Depressive Symptoms among Elderly Japanese Women but Not Men: Findings from Shika Study. *Nutrients*. 13 févr 2019;11(2):389.
- Troubles bipolaires : diagnostiqués plus tôt mais toujours associés à une mortalité élevée. *Medscape*. <http://www.medscape.com/viewarticle/3601534>. Consulté le 03.08.15
- tetrachlorideinduced liver injury in rats. *Exp Mol Pathol*. 1973. 19, 186-96
- Tristan Kretzschmar, 2017. These épigénétique des troubles de l'humeur
- Troubles bipolaires et abus de substances. *L'Encéphale*, 2007; Suppl 3: S114-S119.

Références

V

- VALTON A C ,2016 : Comprendre les troubles bipolaires. Thèse de Doctorat., Université de Lille 2 ;10-18p
- VALTON A C ,2016 : Comprendre les troubles bipolaires. Thèse de Doctorat., Université de Lille 2 ; 17-21p.
- Villas Boas GR, Boerngen de Lacerda R, Paes MM, Gubert P, Almeida WL da C, Rescia VC, et al. Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. Eur J Pharmacol. mai 2019;851:99-121

W

- Wang LC, Busbey S, Images en médecine clinique .Acquis enterpathia de acrodermatifs, N Engl J Med 2005 ;352 :1121
- Widdowson, E .M chemical analysis of the body .In :Brozek ,J,ed ,human body composition ,Oxford,pergamon press ;1965 ,31p
- Weber Rouget B, Gervasoni N, Dubuis V, Gex-Fabry M, Bondolfi G, Aubry J-M. Screening for bipolar disorders using a French version of the Mood Disorder Questionnaire (MDQ). J Affect Disord. 2005 Sep;88(1):103–8 Weber Rouget B, Gervasoni N, Dubuis V, Gex-Fabry M, Bondolfi G, Aubry J-M.
- Wang J, Um P, Dickerman BA, Liu J. Zinc, Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications. Nutrients [Internet]. 9 mai 2018 [cité 8 mars 2020];10(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5986464/>
- Wilson RL. Zinc and iron in free radicals pathology and cellular control Zinc in human biology; pp. 1988. 147-72. Berlin: Springer-Verlag
- Widdowson, E .M chemical analysis of the body. In :Brozek, J ,ed ,Human body composition, Oxford, pergamon press; 1965, p,31

Site web

- <https://www.algerie360.com/trouble-bipolaire-les-fonctionnaires-sont-les-plus-touches/>

Résumé :

Le trouble bipolaire est une pathologie chronique de l'humeur caractérisée par la succession d'épisodes dépressifs et de maniaques, il s'agit d'une maladie fréquente. D'après notre synthèse bibliographique, il existe une corrélation directe entre le taux de zinc chez les patients bipolaires et l'amélioration de la dépression. La propriété antédépresseur du zinc accélère la réponse médicamenteuse.

Nous avons une étude cas-témoins comparative sur une population bipolaire de Tlemcen. A propos de 26 individus : 10 cas répartis 5 hommes et 5 femmes. Et 16 témoins : 8 femmes et 8 hommes. Pour réaliser une enquête épidémiologique. Les principaux paramètres étudiés (âge, sexe, l'IMC, la situation familiale, les niveaux d'instruction), les caractéristiques de santé (l'âge de début de maladie, la durée de la maladie). Les facteurs de risque (les antécédents personnels la consommation du tabac, l'alcool, la drogue. Les antécédents familiaux psychiatriques). Notre population bipolaire souffre d'une hypozincémie avec une moyenne $0,5750 \pm 0,1384$ $\mu\text{g}/\text{m}$. Le zinc pourrait être considéré comme un marqueur biologique potentiel des épisodes dépressifs.

Nos résultats ont révélé que : l'âge moyen $36,20 \pm 10,141$ ans, la prévalence pour les deux sexes hommes et les femmes est équivalente 50%. Celui l'âge de début le précoce égale ans $21,4 \pm 3,893$, avec une durée moyenne d'évolution du trouble de $14,9 \pm 11,45$ ans. 40% des patients étaient célibataires. Toutes les classes d'instructions sont atteintes par ces troubles et 60% étaient sans profession, 70% des patients avaient des antécédents psychiatriques familiaux. Ainsi pour les antécédents personnels, le tabac et l'alcool sont les plus consommés 40% avec une significativité pour les alcooliques ($0,006 < 0,05$). La consanguinité était plus élevée chez les sujets bipolaires.

Mots clés : Troubles bipolaires, hypozincémie, zinc, Tlemcen

Abstract

Bipolar disorder is a chronic mood disorder characterized by a succession of depressive episodes and mania, it is a frequent disease. According to our library review, there is a direct correlation between zinc levels in bipolar patients and improvement in depression symptoms.

We have a comparative case-control study in a bipolar population of Tlemcen, about 26 individuals: 10 cases divided into 5 men and 5 women, and 16 healthy volunteer: 8 female and 8 male. Zinc could be considered as a potential biological marker of depressive episodes.

Our results revealed that: mean age 36.20 ± 10.141 years, the prevalence for both sexes males and females is equivalent to 50%. The early age of onset equals 21.4 ± 3.893 years, with a mean duration of the disorder of 14.9 ± 11.45 years. 40% of the patients were single, all instruction classes are affected by these disorders and 60% were unemployed. 70% of the patients had a family psychiatric antecedent. Thus for personal antecedents, tobacco and alcohol are the most common 40% with a significant for alcohols ($0.006 < 0.05$).

Keywords: Bipolar disorders, hypozincemia, zinc, Tlemcen

المخلص

الاضطراب ثنائي القطب هو اضطراب مزاجي مزمن يتميز بسلسلة من نوبات الاكتئاب والهوس، وهو مرض شائع وفقاً لمراجع بحثنا، هناك علاقة طردية مباشرة بين مستويات الزنك لدى مرضى الاضطراب ثنائي القطب والتحسن في الاكتئاب.

لدينا دراسة مقارنة حالات وشواهد في مجتمع ثنائي القطب من تلمسان. حوالي 26 فرداً: 10 حالات مقسمة إلى 5 رجال و 5 نساء. و 16 شاهداً: 8 إناث و 8 ذكور. يمكن اعتبار الزنك علامة بيولوجية محتملة لنوبات الاكتئاب.

أوضحت نتائجنا أن: متوسط العمر 10.141 ± 36.20 سنة، نسبة الانتشار لكلا الجنسين للذكور والإناث تعادل 50%. العمر المبكر للظهور يساوي 3.893 ± 21.4 سنة، بمتوسط مدة للاضطراب 11.45 ± 14.9 سنة، 40% من المرضى كانوا عازبين. تتأثر جميع صفوف التدريس بهذه الاضطرابات وكان 60% عاطلين عن العمل. 70% من المرضى لديهم سوابق نفسية عائلية، وبالتالي بالنسبة للسوابق الشخصية، فإن التبغ والكحول هما الأكثر شيوعاً بنسبة 40% مع أهمية كبيرة للكحول (0.006 - 0.05).

الكلمات المفتاحية: اضطرابات القطبين، نقص وزن الدم، الزنك، تلمسان

A. Les critères (critères A à D de l'épisode maniaque) ont été respectés pour au moins un épisode maniaque.

B. L'occurrence d'un épisode maniaque et d'un épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou par un autre trouble psychotique.

L'épisode maniaque peut avoir été précédé et suivi par un épisode hypomaniaque ou par un épisode dépressif caractérisé.

DSM 5. Critères diagnostiques Trouble bipolaire de type II

A. Les critères (A à F) ont été respectés pour au moins un épisode hypomaniaque et pour au moins un épisode dépressif.

B. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque.§

C. L'occurrence d'un épisode hypomaniaque et d'un épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou par un autre trouble psychotique.

Annexe : Critère diagnostique du trouble bipolaire Selon le DSM-5

Episode maniaque

DSM 5. Critères diagnostiques d'un épisode maniaque

A. Un épisode maniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable ou d'une augmentation de l'activité ou de l'énergie orientée vers un but. Cette période doit durer au moins une semaine, être présente tout le long de la journée presque tous les jours ou moins si une hospitalisation est nécessaire.

B. Au moins 3 des symptômes suivants doivent être présents à un degré significatif et constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable).

- Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
- Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).
- Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment.
- Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
- Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
- Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
- Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

- Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.

C. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir les conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui ou bien, s'il existe des caractéristiques psychotiques

DSM 5. Critères diagnostiques d'un épisode maniaque

D. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus, médicament) ou d'une affection médicale généralisée (hyperthyroïdie).

Les critères A à D constituent un épisode maniaque. La présence d'au moins un épisode maniaque est nécessaire pour le diagnostic d'un épisode bipolaire de type I.

During the period of mood disturbance and increased energy and activity, three (or more) of the following symptoms (four if the mood is only irritable) have persisted, represent a noticeable change from usual behavior, and have been present to a significant degree.

Episode hypomaniaque

DSM 5. Critères diagnostiques d'un épisode hypomaniaque

A. Un épisode hypomaniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable et d'une augmentation persistante de l'activité ou de l'énergie. Cette période doit durer au moins 4 jours consécutifs et être présente toute la journée, presque tous les jours.

B. Durant la période de trouble de l'humeur et d'augmentation de l'énergie et de l'activité au moins 3 des symptômes suivants ont persisté, constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable) et ont été présents à un degré significatif.

- Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
- Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).
- Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment.
- Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
- Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
- Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
- Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

L'épisode est associé sans équivoque à un fonctionnement qui est inhabituel chez l'individu quand il n'est pas symptomatique.

La perturbation de l'humeur et le changement du fonctionnement sont perceptibles par autrui.

C. La perturbation de l'humeur n'est pas assez sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation. S'il existe des caractéristiques psychotiques l'épisode est par définition considéré comme maniaque.

D. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus, médicament).

Les critères A à F constituent un épisode hypomaniaque. Les épisodes hypomaniaques sont courants dans

le trouble bipolaire de type I mais ne sont pas nécessaires pour établir un diagnostic du trouble bipolaire de type I.

Épisode dépressif majeur

DSM 5. Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur d'un trouble bipolaire

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit 1) une humeur dépressive, soit 2) une perte d'intérêt ou de plaisir. NB : Ne pas inclure les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale.

1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes). NB : Eventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.

2) Diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (ex : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.

NB : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.

4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

7) Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement la peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentatives de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

C. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale.

NB : Les critères A à C caractérisent l'épisode dépressif majeur (ou épisode dépressif caractérisé). Les épisodes dépressifs majeurs sont courants dans le trouble bipolaire de type I mais ne sont pas nécessaires pour établir un diagnostic du trouble bipolaire de type I.

NB : La réaction à une perte significative (p. ex. décès, ruine financière, perte secondaire à une catastrophe naturelle, affection médicale ou handicap sévère) peut inclure une tristesse intense, des ruminations au sujet de cette perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids notées au niveau du critère A, et peut ressembler à un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou considérés comme adaptés face à cette perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé associé à la réponse normale à cette perte doit aussi être envisagée. Cette décision demande que le jugement clinique tienne compte de l'histoire individuelle et des normes culturelles concernant l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

Selon la CIM-10

CIM 10. Critères diagnostiques

Troubles de l'humeur [affectifs] (F30-F39)

Ce groupe réunit les troubles dans lesquels la perturbation fondamentale est un changement des affects ou de l'humeur, dans le sens d'une dépression (avec ou sans anxiété associée) ou d'une élévation. Le changement de l'humeur est habituellement accompagné d'une modification du niveau global d'activité, et la plupart des autres symptômes sont soit secondaires à ces changements de l'humeur et de l'activité, soit facilement compréhensibles dans leur contexte. La plupart de ces troubles ont tendance à être récurrents et la survenue des épisodes individuels peut souvent être mise en relation avec des situations ou des événements stressants.

Épisode maniaque

Toutes les subdivisions de cette catégorie s'appliquent exclusivement à un épisode isolé. Un épisode hypomaniaque ou maniaque survenant chez un sujet ayant présenté un ou plusieurs épisodes affectifs dans le passé (dépressif, hypomaniaque, maniaque, ou mixte) doit conduire à un diagnostic de trouble affectif bipolaire.

CIM 10. Critères diagnostiques

F30.0 Hypomanie

Trouble caractérisé par la présence d'une élévation légère, mais persistante de l'humeur, de l'énergie et de l'activité, associé habituellement à un sentiment intense de bien-être et d'efficacité physique et psychique. Il

existe souvent une augmentation de la sociabilité, du désir de parler, de la familiarité, ou de l'énergie sexuelle et une réduction du besoin de sommeil ; ces symptômes ne sont toutefois pas assez marqués pour entraver le fonctionnement professionnel ou pour entraîner un rejet social. L'euphorie et la sociabilité sont parfois remplacées par une irritabilité ou des attitudes vaniteuses ou grossières. Les perturbations de l'humeur et du comportement ne sont pas accompagnées d'hallucinations ou d'idées délirantes.

F30.1 Manie sans symptômes psychotiques Présence d'une élévation de l'humeur hors de proportion avec la situation du sujet, pouvant aller d'une jovialité insouciant à une agitation pratiquement incontrôlable.

Cette élévation s'accompagne d'une augmentation d'énergie, entraînant une hyperactivité, un désir de parler, et une réduction du besoin de sommeil. L'attention ne peut être soutenue et il existe souvent une distractibilité importante. Le sujet présente souvent une augmentation de l'estime de soi avec idées de grandeur et surestimation de ses capacités. La levée des inhibitions sociales normales peut entraîner des conduites imprudentes, déraisonnables, inappropriées ou déplacées.

F30.2 Manie avec symptômes psychotiques Présence, associée au tableau clinique décrit en **F30.1**, d'idées délirantes (habituellement de grandeur) ou d'hallucinations (habituellement à type de voix parlant directement au sujet), ou d'une agitation, d'une activité motrice excessive et d'une fuite des idées d'une gravité telle que le sujet devient incompréhensible ou hors d'état de communiquer normalement. Sont différenciées : manie avec symptômes psychotiques : congruents à l'humeur, non congruents à l'humeur, stupeur maniaque.

F31 Trouble affectif bipolaire Trouble caractérisé par deux ou plusieurs épisodes au cours desquels l'humeur et le niveau d'activité du sujet sont profondément perturbés, tantôt dans le sens d'une élévation de l'humeur et d'une augmentation de l'énergie et de l'activité (hypomanie ou manie), tantôt dans le sens d'un abaissement de l'humeur et d'une réduction de l'énergie et de l'activité (dépression). Les épisodes récurrents d'hypomanie ou de manie sont classés comme bipolaires (**F31.8**). Comprend : maladie, psychose, réaction maniaco-dépressive. À l'exclusion de : cyclothymie (**F34.0**).

F31.0 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel hypomaniaque Le sujet est actuellement hypomaniaque, et a eu, dans le passé, au moins un autre épisode affectif (hypomaniaque, maniaque, dépressif, ou mixte).

F31.1 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel maniaque sans symptômes psychotiques Le sujet est actuellement maniaque, sans symptômes psychotiques (comme sous **F30.1**), et a eu, dans le passé, au moins un autre épisode affectif (hypomaniaque, maniaque, dépressif, ou mixte).

F31.4 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression sévère sans symptômes psychotiques

Le sujet est actuellement déprimé, comme au cours d'un épisode dépressif d'intensité sévère sans symptômes psychotiques (F32.2), et a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque ou mixte bien documenté.

F31.5 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression sévère avec symptômes psychotiques

Le sujet est actuellement déprimé, comme au cours d'un épisode dépressif d'intensité sévère avec symptômes psychotiques (F32.3), et a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque ou mixte bien documenté.

F31.6 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel mixte

Le sujet a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque, dépressif ou mixte bien documenté, et l'épisode actuel est caractérisé soit par la présence simultanée de symptômes maniaques et dépressifs, soit par une alternance rapide de symptômes maniaques et dépressifs. À l'exclusion de : épisode affectif mixte isolé (F38.0).

F31.7 Trouble affectif bipolaire, actuellement en rémission

Le sujet a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque ou mixte bien documenté, et au moins un autre épisode affectif (hypomaniaque, maniaque, dépressif ou mixte), mais sans aucune perturbation significative de l'humeur, ni actuellement, ni au cours des derniers mois. Les rémissions sous traitement prophylactique doivent être classées ici.

F31.8 Autres troubles affectifs bipolaires

Épisodes maniaques récurrents Trouble bipolaire II

F32 Épisodes dépressifs

Dans les épisodes typiques de chacun des trois degrés de dépression : léger, moyen ou sévère, le sujet présente un abaissement de l'humeur, une réduction de l'énergie et une diminution de l'activité.

Il existe une altération de la capacité à éprouver du plaisir, une perte d'intérêt, une diminution de l'aptitude à se concentrer, associées couramment à une fatigue importante, même après un effort minime. On observe habituellement des troubles du sommeil, et une diminution de l'appétit.

Il existe presque toujours une diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi et, fréquemment, des idées de culpabilité ou de dévalorisation, même dans les formes légères. L'humeur dépressive ne varie guère d'un jour à l'autre ou selon les circonstances, et peut s'accompagner de symptômes dits « somatiques », par exemple d'une perte d'intérêt ou de plaisir, d'un réveil matinal précoce, plusieurs heures avant l'heure habituelle, d'une aggravation matinale de la dépression, d'un ralentissement psychomoteur important, d'une agitation, d'une perte d'appétit, d'une perte de poids et d'une perte de la libido. Le nombre et la sévérité des symptômes permettent de déterminer trois degrés de sévérité d'un épisode dépressif : léger, moyen et sévère. Comprend : épisodes isolés de : dépression : psychogène, réactionnelle, réaction dépressive. À l'exclusion de : associés à un trouble des conduites en F91. (F92.0) trouble (de) : adaptation (F43.2), dépressif récurrent (F33.-).

F32.0 Épisode dépressif léger

Au moins deux ou trois des symptômes cités plus haut sont habituellement présents.

Ces symptômes s'accompagnent généralement d'un sentiment de détresse, mais le sujet reste, le plus

souvent, capable de poursuivre la plupart de ses activités.

F32.1 Épisode dépressif moyen

Au moins quatre des symptômes cités plus haut sont habituellement présents et le sujet éprouve des difficultés considérables à poursuivre ses activités usuelles.

F32.2 Épisode dépressif sévère sans symptômes psychotiques

Épisode dépressif dans lequel plusieurs des symptômes dépressifs mentionnés ci-dessus, concernant typiquement une perte de l'estime de soi et des idées de dévalorisation ou de culpabilité, sont marqués et pénibles. Les idées et les gestes suicidaires sont fréquents et plusieurs symptômes « somatiques » sont habituellement présents.

CIM 10. Critères diagnostiques

Dépression : épisode isolé sans symptômes psychotiques

- agitée, épisode isolé sans symptômes psychotiques
- majeure, épisode isolé sans symptômes psychotiques
- vitale, épisode isolé sans symptômes psychotiques.

F32.3 Épisode dépressif sévère avec symptômes psychotiques

Épisode dépressif correspondant à la description d'un épisode dépressif sévère (F32.2) mais s'accompagnant, par ailleurs, d'hallucinations, d'idées délirantes, ou d'un ralentissement psychomoteur ou d'une stupeur d'une gravité telle que les activités sociales habituelles sont impossibles ; il peut exister un danger vital en raison d'un suicide, d'une déshydratation ou d'une dénutrition. Les hallucinations et les idées délirantes peuvent être congruentes ou non congruentes à l'humeur. Sont différenciés des épisodes isolés de dépression : majeure avec symptômes psychotiques, psychotique ; psychose dépressive : psy-chogène, réactionnelle.

F33 Trouble dépressif récurrent

Trouble caractérisé par la survenue répétée d'épisodes dépressifs correspondant à la description d'un tel épisode (F32.-), en l'absence de tout antécédent d'épisodes indépendants d'exaltation de l'humeur et d'augmentation de l'énergie (manie). Le trouble peut toutefois comporter de brefs épisodes caractérisés par une légère élévation de l'humeur et une augmentation de l'activité (hypomanie), succédant immédiatement à un épisode dépressif, et parfois déclenchés par un traitement antidépresseur. Les formes graves du trouble dépressif récurrent (F33.2 et F33.3) présentent de nombreux points communs avec des concepts antérieurs comme ceux de dépression maniaque-dépressive, de mélancolie, de dépression vitale et de dépression endogène. Le premier épisode peut survenir à n'importe quel âge, de l'enfance à la vieillesse, le début peut être aigu ou insidieux et la durée peut varier de quelques semaines à de nombreux mois. Le risque de survenue d'un épisode maniaque ne peut jamais être complètement écarté chez un patient présentant un trouble dépressif récurrent, quel que soit le nombre d'épisodes dépressifs déjà survenus. Si un tel épisode maniaque se produit, le diagnostic doit être changé pour celui de trouble affectif bipolaire (F31.-).

F34 Troubles de l'humeur [affectifs] persistants

Troubles de l'humeur persistants et habituellement fluctuants, dans lesquels la plupart des épisodes individuels ne sont pas suffisamment sévères pour justifier un diagnostic d'épisode hypomaniaque ou d'épisode dépressif léger. Toutefois, étant donné qu'ils persistent pendant des années et parfois pendant la plus grande partie de la vie adulte du sujet, ils entraînent une souffrance et une incapacité considérables. Dans certains cas, des épisodes maniaques ou dépressifs récurrents ou isolés peuvent se surajouter à un état affectif persistant.

ANNEXE

Fiche d'exploitation:

LES TROUBLES BIPOLAIRES

I-Identité :

1-N° de dossier :.....

N° de la fiche :.....

2- Sexe : Féminin Masculin

3-Age :.....

4- Situation familiale :

Marié Célibataire Divorcé Veuf

5- Enfant :

Ou Non

Nombre :.....

6- Niveau d'instruction :

Sans Primaire Secondaire Universitaire

7- Profession :

Sans avec Etudiant

8- Origine :

Tlemcen Autre région Précision :.....

9-Vit avec :

Conjoint Parents Amis seul

II- Antécédents:

Personnels :

1- Médicaux : Oui Non

Cardiaque Rénal Hépatique Thyroïdiens

Neurologique Autres (à préciser) :.....

2- Chirurgicaux : Oui Non

Traumatisme crânien Autres (à préciser) :.....

3- Psychiatriques (avant l'hospitalisation) : Oui Non

4- Toxiques : Oui Non

Alcool Tabac Cannabis