

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

*UNIVERSITE de TLEMCCEN
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

**HAREK IKRAM
&
SLIMANI SARA ZAKIA**

En vue de l'obtention du

**Diplôme de MASTER
en
«Biologie Moléculaire et Cellulaire »
Thème**

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

Soutenu 08/07/2021, devant le jury composé de :

Examinatrice 1 Dali Sahi Majda Professeur Université de Tlemcen

Examinatrice 2 Guermouche Baya MCA Université de Tlemcen

Encadrant Medjati Nouria Professeur Université de Tlemcen

Année universitaire 2020/2021

Résumé

Les troubles bipolaires (TB) représentent une pathologie psychiatrique affectant l'humeur du sujet. Fréquents, chroniques, aux étiologies multifactorielles.

Le cuivre (Cu) est parmi les métaux hautement réactifs à l'oxydoréduction. Tout manque ou excès de l'un ou l'autre des métaux dans le système nerveux central est préjudiciable à la structure et à la fonction du cerveau. Il peut entraîner un stress oxydatif et endommager les neurones matures ainsi que les activités neuronales.

Cette étude est basée sur la détermination du taux plasmatique de cuivre chez les patients atteints de TB au niveau du service de psychiatrie de l'hôpital universitaire de Tlemcen.

Le taux de Cu de la population étudiée exprimée en $\mu\text{g/ml}$ est de $0,87 \pm 0,15$ et de $1,64 \pm 0,16$ pour les témoins et les cas respectivement. Ces résultats montrent qu'il y a une différence hautement significative entre le taux de Cu chez les cas et les témoins.

Mots clés : Cuivre, les troubles bipolaires, hôpital universitaire de Tlemcen.

Abstract

Bipolar disorders (TB) represent a psychiatric pathology affecting the subject's mood. Frequent, chronic, with multifactorial etiologies.

Copper (Cu) is among the metals that are highly reactive to redox. A lack or excess of either metal in the central nervous system is detrimental to the structure and function of the brain and can lead to oxidative stress and damage to mature neurons and neuronal activities.

This study is based on the plasma copper level in patients with TB at the level of the psychiatric department of Hospital University, Tlemcen.

The Cu dosage of the studied population expressed in $\mu\text{g} / \text{ml}$ is 0.877 ± 0.157 and 1.646 ± 0.165 for the controls and the cases respectively. These results show that there is a highly significant difference between the level of Cu in cases and controls.

Keywords: Copper, Bipolar disorders and Hospital University of Tlemcen.

ملخص

تمثل الاضطرابات ثنائية القطب أمراضًا نفسية تؤثر على الحالة المزاجية للموضوع. متكرر، مزمن، مع مسببات متعددة العوامل.

النحاس من بين المعادن شديدة التفاعل مع الأكسدة والارجاع. إن نقص أو زيادة أي من المعدن في الجهاز العصبي المركزي يضر ببنية ووظيفة الدماغ ويمكن أن يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي وتلف الخلايا العصبية الناضجة والأنشطة العصبية.

تعتمد هذه الدراسة على مستوى النحاس في البلازما لدى مرضى السل على مستوى القسم النفسي في مستشفى جامعة تلمسان.

جرعة النحاس للمجموعة المدروسة معبراً عنها بالميكروجرام / مل هي 0.877 ± 0.157 و 1.646 ± 0.165 للمجموعة الضابطة والحالات على التوالي. تظهر هذه النتائج أن هناك فرقاً كبيراً بين مستوى النحاس في الحالات والضوابط.

كلمات مفتاحية: النحاس، اضطرابات ثنائية القطب ومستشفى جامعة تلمسان.



REMERCIEMENTS

En premier, Nous remercions le tout puissant ALLAH, qui nous a donné la force et le courage de conclure notre travail.

Nous voudrions adresser toute notre gratitude à notre promoteur Mme. DENNOUNI-MEDJATI. N, responsable de notre spécialité BMC pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Nous tenons, également, à exprimer notre reconnaissance à Mr. HAREK.Y, responsable laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie qui a réalisé la technique du dosage du Cuivre.

Sans oublier de remercier Mme DALI.M, qui a bien voulu examiner ce travail, et chef de département pour le travail énorme qu'elle effectue pour nous créer les conditions les plus favorables pour le déroulement de nos études.

Nos plus vifs remerciements à Mme Guermouche.B, qui a bien voulu examiner ce travail et l'enrichir de ses précieuses remarques.

Le bon enchaînement de ce travail de recherche a été aussi réalisé grâce à Mlle. CHEBIEB .I, qui nous a aidé énormément et avec grande patience.





Dédicace

Pour que ma réussite soit complète je la partage avec tous les personnes que j'aime, je dédie
ce modeste travail à :

Au cœur qui m'a réchauffé avec son amour, la personne la plus chère à mes yeux :

À toi ma chère mère.

A celui qui m'a toujours soutenu inconditionnellement, m'a été encouragé et conseillé

À toi mon cher père.

A mes chers frères et à mes chères sœurs : Asma, Soumia, Oussama, Abdelatif

Meryem, Hind, Jalila, Ryadh et Hanifa.

A toutes les personnes que j'aime et ceux qui m'aiment.



Liste des figures

Figure 1. Les étapes du métabolisme du cuivre.

Figure 2. Exons 1 à 21 du gène ATP7B, avec des longueurs relatives.

Figure 3. Transport de Cu par le BBB et le BCB.

Figure 4. Schéma représentatif des protéines CUIVRE-ATPases, ATP7B ET ATP7A.

Figure 5. Modèle d'élimination des bactéries induite par le Cu chez les macrophages activés.

Figure 6. Au minimum 1 accès maniaque ou mixte.

Figure 7. Au minimum 1 EDM et un épisode hypomaniaque.

Figure 8. Schéma des différentes formes de ROS.

Figure 9. Transport du cuivre dans l'hépatocyte normal et lors de la maladie de Wilson.

Figure 10. La carte géographique de la région de Tlemcen.

Figure 11. L'appareil microonde de type analytikjena.

Figure 12. Niveaux d'instruction de la population étudiée.

Liste des tableaux

Tableau 1. Propriétés chimiques du cuivre.

Tableau 2. La teneur en cuivre dans quelques aliments.

Tableau 3. Enzymes dépendantes du cuivre chez les mammifères.

Tableau 4. Programme de minéralisation du plasma par le four microonde.

Tableau 5. Données descriptives de la population étudiée.

Tableau 6. Caractéristique clinique chez les patients atteints.

Tableau 7. Les antécédents personnels et familiaux des cas et des témoins.

Tableau 8. Cuprémie de la population étudiée.

Liste d'abréviation

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ATPase : Adénosine TriPhosphatase

ATOX-1 : Antioxydant protein-1

APP : Protéine précurseur amyloïde

BBB : Blood brain barrier

BCB : Blood-CSF barrier

CIM : Classification internationale de troubles mentaux

CVE : Cellules endothéliales cérébrovasculaires

COX : Cytochrome C-oxydase

COX 17 : Cytochrome C-oxydase copper chaperone

Cp : Céruloplasmine

CTR1 : Copper transporter 1

Cu : Cuivre

Cu (I) : Cuivre monovalent

Cu (II) : Cuivre bivalent

Cu/Zn-SOD : Super oxyde dismutase à cuivre et zinc.

CVE : Les cellules endothéliales cérébrovasculaires

DMT1 : Divalent metal transporter 1

DSM : Manuel diagnostique et statistique de trouble mentaux

EDM : L'épisode dépressif majeur

EC-SOD ; SOD3 : Superoxyde dismutase extracellulaire

H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène

HO : *Le radical hydroxyle*

IMC : *Indice de la masse corporel*

LCR : *Liquide céphalo-rachidien*

LOX : *La lysyl oxydase*

LPS : *Lipopolysaccharide*

MDD : *Trouble dépressive majeur*

MW : *Maladie de Wilson*

Mt : *Métallothionéines*

Mn-SOD, SOD2 : *Superoxyde de manganèse*

NOS: *Not otherwise specified*

NMDA: *Acide N-méthyl-D-aspartique*

EPSP : *Potentiel postsynaptique excitateur*

ROS : *Espèce réactive de l'oxygène*

SLA : *Sclérose latérale amyotrophique*

SNC : *Système nerveux central*

SOD : *Superoxyde dismutase*

Mn-SOD, SOD2 : *Superoxyde de manganèse dismutase*

TB : *Trouble bipolaire*

TGE : *Trans- réseau golgi*

Zn : *Zinc*

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

Introduction

1 - Le cuivre

1.1. Définition.....	4
1.2. Propriétés physicochimiques.....	4
1.3. Origine du cuivre.....	5
1.4. Métabolisme du cuivre.....	5
1.4.1. Absorption.....	5
1.4.2. La distribution.....	6
1.4.3. L'élimination.....	6
1.5. Les rôles biologiques du cuivre.....	7
1.5.1. Dans les métallo-enzymes.....	7
1.5.2. Dans l'expression des gènes	8
1.5.3. Immunité.....	10
1.5.4. Dans le cerveau.....	10
1.6. Les rôles physiologiques	11
1.7. La carence en cuivre.....	11
1.8. La toxicité du cuivre.....	12

2 - Maladie bipolaire.....	12
2.1. Définition.....	12
2.2. Epidémiologie.....	12
2.3. Symptômes.....	13
2.4. Diagnostic et classification.....	14
2.5. Le cuivre et maladies neurologiques.....	15

Chapitre 2 : Matériels et méthodes

1. Présentation de la zone d'étude.....	19
2. Population étudiée.....	19
3. Echantillonnage et Recueil d'informations.....	20
4. Prélèvements sanguins.....	20
5. Détermination du taux du cuivre.....	20
5.1. Les réactifs utilisés.....	20
5.2. Eliminations des contaminants.....	20
5.3. Minéralisation des échantillons.....	21
5.3.1. Préparation des échantillons.....	21
5.3.2. Appareillage.....	21
6. Méthode d'analyse.....	22
7. Principe de la voltampérométrie.....	22
8. Appareillage utilisé.....	23
9. Les ajouts dosés.....	23
10. Etude statistique.....	23

Chapitre 3 : Résultats et discussion

1. Résultat et discussion	25
1.1. Caractéristiques de la population étudiée.....	25
1.2. Caractéristiques cliniques	27
1.3. Antécédents personnels et familiaux.....	27
1.4. Dosage plasmatique du cuivre.....	28
Discussion.....	30
Conclusion et perspective.....	32
Références bibliographique	35

INTRODUCTION

Le Cuivre (Cu) est un oligo-élément essentiel, largement distribué dans les tissus biologiques, où il se présente sous forme de complexes organiques. Le Cu est impliqué dans de nombreuses réactions métaboliques (**Quesada, 2019**). Il est un co-facteur spécifique de nombreuses enzymes et métalloprotéines de structure (**Bendada & Boulakradeche, 2011**).

Un excès de cuivre peut être toxique pour les cellules. Par conséquent, l'homéostasie systémique et cellulaire de ce métal est étroitement régulée, mais une dérégulation de ce dernier peut survenir dans les états pathologiques, entraînant une carence ou une surcharge et une toxicité en Cu (**Scheiber et al., 2013**).

Au niveau de système nerveux(SN), le Cu est impliqué dans de nombreux processus, en modulant l'activité synaptique ce qui est important pour diverses fonctions neuronales (**Gromadzka et al., 2020**).

Des altérations pathologiques de la concentration de Cu dans le sang et de son accumulation dans l'organisme s'accompagnent fréquemment de symptômes psychopathologiques, tel que des troubles de l'humeur, troubles mentaux et comportementaux, principalement la dépression (**Siwek, et al., 2017**).

Objectif

Certains rapports scientifiques montrent des changements dans la concentration de cuivre sérique chez les patients atteints de trouble bipolaire (TB) par rapport à des volontaires sains, en tenant compte des critères cliniques spécifiques et du stade de la maladie (**Siwek et al., 2017**).

L'objectif de ce travail est de déterminer le taux plasmatique de Cuivre chez une population atteinte de trouble bipolaire, afin de vérifier une éventuelle association entre le cuivre et ce type de pathologie dans la wilaya de Tlemcen.

CHAPITRE I

Synthèse

Bibliographique

1. Le Cuivre

1.1. Définition

Le Cu est un élément chimique de numéro atomique $Z=29$. Il possède un potentiel oxydo-réducteur. En biologie le Cu est un cation divalent lié à des acides aminés ou à des protéines dans l'organisme (albumine du sang, par exemple) (Berthélémy, 2008). Il est considéré comme un oligo-élément essentiel et participe à de nombreux processus métaboliques comme cofacteur enzymatique (Garcia *et al.*, 2009).

1.2. Propriétés physico-chimiques

Le Cu est un métal qui possède plusieurs caractéristiques physico-chimiques, en plus de sa couleur rougeâtre, il est relativement malléable, amagnétique, conducteur au niveau électrique ou thermique et résistant à la corrosion puisque l'eau ou les produits chimiques n'arrivent pas à l'attaquer.

Il est peu réactif, il s'oxyde cependant à l'état de Cu monovalent ou de Cu bivalent. Il ne réagit pas avec les solutions acides non oxydantes.

L'utilisation du Cu permet le transfert d'électrons dans un soluté spécifique (Rafalimanana, 2017).

Les principales caractéristiques chimiques du cuivre sont données dans le tableau 1.

Tableau 1. Propriétés chimiques du cuivre (Gady, 2000)

Propriétés chimiques	
Numéro atomique	29
Masse atomique	63,54 u
Isotopes stables	63 et 65
Radio-isotopes	58, 59, 60, 61, 62, 64, 66,67
Densité	8,95
Température de fusion	1083,0 C°
Température d'ébullition	2570 C°
Structure électronique	$1S^2, 2s^2p^6, 3s^2p^6d^{10}, 4s$
Valence	1 ou 2
Premier potentiel d'ionisation	7,72 eV
Deuxième potentiel d'ionisation	20,2 eV
Potentiels électrochimiques	
Cu/Cu*	0,522 V
Cu/Cu ^{2*}	0,345 V
Résistivité électrique	$1,73 \cdot 10^{-8} \Omega.m$
Conductivité thermique	de 400 à 412 $W.m^{-1}.K^{-1}$

1.3. Origine du cuivre

Le Cu est omniprésent dans l'environnement. Sa concentration dans l'écorce terrestre est d'environ 70 mg/kg. Le transport par le vent des poussières de sol, les éruptions volcaniques, les décompositions végétales, les feux de forêts et les aérosols marins créent les principales sources naturelles d'exposition (**Benhamed, 2015**).

L'alimentation est aussi une source majeure d'exposition au Cu en particulier les noix de cajou (1.8- 2mg) et le blé cuit (0.3 mg) (**Boudehane et al., 2020**).

Le Cu se dissout en plus forte quantité dans les eaux acides, si les tuyaux sont longs ça va permettre à l'eau de stagner. L'eau du robinet peut donc, dans certains cas, représenter une source d'exposition au cuivre (**Vonsy, 2013**).

Tableau 2. La teneur en cuivre dans quelques aliments (**Boudehane et al., 2020**)

Aliments	Teneur en Cu en mg pour 100 g d'aliment
Foie de veau cuit	20.1
Foie d'agneau cuit	8.5
Noix de cajou	1.8 à 2
Blé cuit	0.3
Haricot blanc, haricot rouge, pois chiche ou lentille cuit	0.25

1.4. Métabolisme de cuivre

Le métabolisme du Cu se fait en plusieurs étapes :

1.4.1. Absorption

Le Cu inclus dans le bol alimentaire est absorbé principalement au niveau du duodénum et dans une moindre mesure, au niveau gastrique.

L'entrée du Cu dans l'entérocyte duodénal est favorisée par l'histidine du fait de son fort pouvoir chélateur.

Une fois entré dans l'entérocyte, le Cu est fixé par une protéine chaperonne, l'ATOX-1, puis transporté par celle-ci jusqu'à l'ATP7A appelée protéine de Menkès.

Toutefois, il est important de noter la présence de métallothionéines (MT) qui jouent un véritable rôle de tampon dans l'entérocyte duodénal. Ces protéines, grâce à leurs groupements thiols, fixent le Cu et contribuent très activement à sa régulation homéostatique au niveau de la muqueuse intestinale. MT libéreront le cuivre fixé dans la cellule intestinale et ce dernier pourra alors être pris en charge par l'ATP7A, qui permettra le passage du Cu de l'entérocyte dans la veine porte (**Picaud, 2017**).

1.4.2. Distribution

Dans le plasma, le Cu est transporté par la transcupréine et l'albumine, ainsi que par des acides aminés (l'histidine), jusqu'au foie via la circulation portale. Au niveau du foie, son incorporation dans les hépatocytes se fait grâce au transporteur CTR1.

Dans la cellule hépatique, le Cu est ensuite fixé par différentes protéines chaperonnes. Ces protéines vont être en charge de son transport dans le cytosol et de sa distribution vers les MT, et vers les cuproprotéines effectrices. Et voici quelques exemples :

- SOD (CCS) transporte le Cu nécessaire à l'activité du superoxyde dismutase à cuivre et à zinc (Cu/Zn-SOD).
- COX 17 (cytochrome C-oxydase copper chaperone) achemine le Cu nécessaire au complexe cytochrome C-oxydase(COX).
- ATOX-1 délivre le Cu au transporteur ATP7B exprimé au niveau de l'appareil de Golgi pour permettre son incorporation dans l'apocéruloplasmine et ainsi former l'holocéruloplasmine. ATP7B quitte ensuite l'hépatocyte pour circuler dans le sang.

Pour rappel, le transporteur ATP7A n'est pas présent au niveau hépatique, seul l'ATP7B est exprimé (Picaud, 2017).

1.4.3. Elimination

L'élimination du Cu se fait principalement par le foie, dans la bile (**Figure 1**). Cependant, une partie sera également éliminée dans les urines, l'élimination urinaire représentant environ 5%. Il s'agit essentiellement du Cu circulant lié aux acides aminés. Enfin, d'autres voies, comme la sueur et les cheveux, participeront elles aussi à cette élimination, dans une moindre mesure (Picaud, 2017).

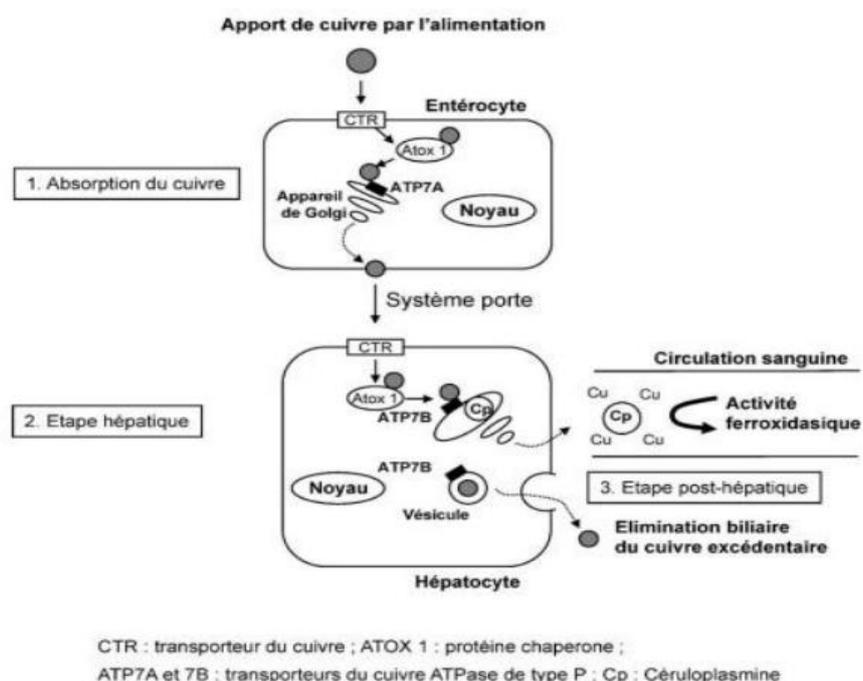


Figure 1. Les étapes du métabolisme du cuivre (Picaud, 2017)

1.5. Les rôles biologiques du Cuivre

1.5.1. Dans les métallo-enzymes

Plusieurs cuproenzymes ont été proposées comme biomarqueurs du statut cuprique.

➤ Élément pouvant faire partie intégrante de l'enzyme

Il est incorporé dans sa structure moléculaire pour former une « métallo-enzyme ». La liaison métal-enzyme est très forte et stable, parmi ces dernières on trouve notamment :

- Cytochrome C Oxydase (COX)

Le COX appartient de la super famille des oxydases contenant de l'hème-cuivre. C'est un complexe protéique multimérique constitué de 13 sous-unités, codé par le génome mitochondrial et nucléaire. La biogenèse de l'holoprotéine fonctionnelle est un processus compliqué qui demande plusieurs protéines spécifiques, défini comme facteurs d'assemblages (Scheiberet al., 2013).

- Superoxyde Dismutase (SOD) de cuivre / zinc

Le SOD est produit lors de la réduction du dioxygène dans le processus de la respiration. On déniche trois types distincts de SOD : la superoxyde dismutase de cuivre /zinc (Cu / Zn-SOD ; SOD1), la superoxyde de manganèse dismutase (Mn-SOD, SOD2) et la superoxyde dismutase extracellulaire (EC-SOD ; SOD3) (Scheiberet al., 2013).

➤ L'oligo-élément agit comme cofacteur de l'enzyme :

Il n'est pas lié à l'enzyme et agit comme un activateur, les deux étant reliés par une liaison « Faible » et formant une « enzyme à activateur métallique ». Il existe une multitude d'enzymes à activateur métallique à l'exemple de :

- Lysyl oxydase (LOX)

Semble être un bon candidat mais son expression principalement dans les tissus conjonctifs (la maturation et la stabilisation du tissu).L'incorporation de Cu dans le propeptide LOX a lieu dans le trans- Réseau Golgi (TGE) où il est livré par l'ATPase pour le transporter.

L'apport alimentaire en Cu attribut également à l'activité LOX, mais ne modifie pas les niveaux tissulaires (Scheiberet al., 2013).

Tableau 3. Enzymes dépendantes du cuivre chez les mammifères (**Scheiberet al., 2013**)

Enzyme	fonction
Le cytochrome coxydase	La phosphorylation oxydative
Cu, Zn superoxyde dismutase (SOD)	Détoxification des superoxydes, signalisation
Céruleplasmine (Cp)	Ferroxidase
Lysyl oxydase (LOX)	Réticulation du collagène et de l'élastine
Tyrosinase	Synthèse de la mélanine
Dopamine β -monoxygénase (D β M)	Synthèse de la noradrénaline
Peptidylglycine α -enzyme amidante (PAM)	Activation des hormones peptidiques
Cuivre amine oxydase	Désamination des amines
Héphaestin	Ferroxidase
Facteurs de coagulation V et VIII	La coagulation du sang

1.5.2. Dans l'expression des gènes

L'échange de Cu entre la périphérie et le cerveau est régulé par les barrières cérébrales, c'est-à-dire la barrière hémato-encéphalique (BHE ou blood-brain barrier BBB) et barrière sang-LCR (ou blood-CSF barrier BCB) composée de cellule du plexus choroïde (**Quesada, 2019**). L'afflux de Cu est régulé par les transporteurs : CTR1 (copper transporter 1), ATP7A et ATP7B (**Figure 1**).

Il existe des mécanismes contrôlant l'homéostasie cérébrale du Cu, une identification des gènes codant pour les ATPases essentielles de transport du Cu, l'ATP7A et ATP7B sont des membres de la sous-famille P_{1B} des ATPases de type P (**Telianidis et al., 2013**).

L'absorption de Cu par les barrières cérébrales peut également être médiée par DMT1 (Divalent metal transporter 1) (**Zheng & D. Monnot, 2012**). Le DMT1 fait partie des transporteurs du Cu pour son absorption mais dans une façon non spécifique car il est responsable de transport des métaux divalents (**Quesada, 2019**).

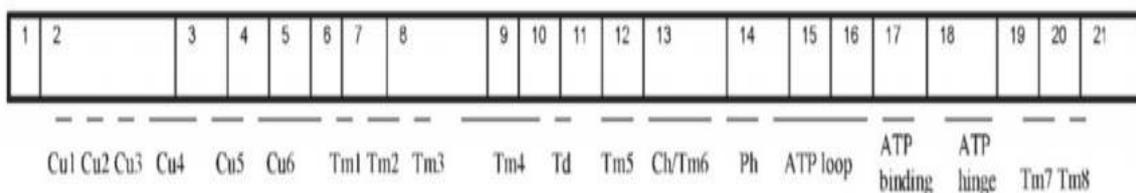


Figure 2. Exons 1 à 21 du gène ATP7B, avec des longueurs relatives (**Quesada, 2019**).

La majorité des molécules de Cu présentes dans le sang sont liées à la céruléplasmine (Cp). Au BBB, le Cu libre est transporté dans les cellules endothéliales cérébrales par Copper regulated transporter member 1 (CTR1) ; une partie des ions Cu libres est transportée via DMT1. L'antioxydant protein-1 (ATOX1) délivre Cu à ATP7A ou ATP7B pour être libéré dans le fluide interstitiel où Cu est utilisé par les neurones (**Zheng & D. Monnot, 2012**).

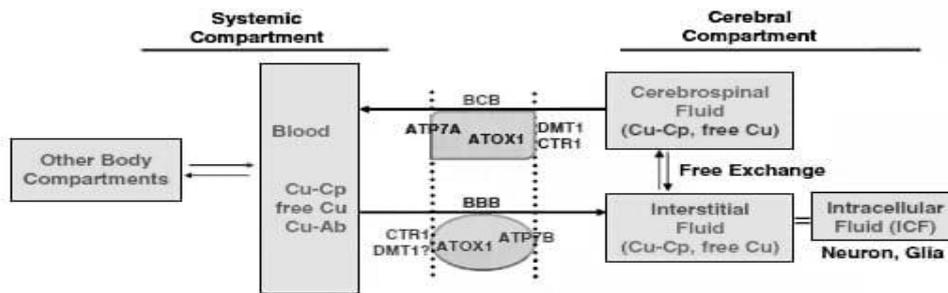


Figure3. Transport de Cu par le BBB et le BCB (Quesada, 2019)

ATP7A

L'ATP7A est abondant dans les barrières cérébrales (BBB et BCB) à l'exception du foie, il joue un rôle clé dans la distribution du Cu des astrocytes aux neurones. L'ATP7A est situé sur le chromosome Xq13.2-13.3 et comprend 23 exons qui couvrent environ 150 kb. Dans le cerveau, le transcrit *Atp7a* est exprimé dans les cellules endothéliales cérébrovasculaires (CVE) qui forment le BBB. L'*Atp7a*. En comparant les deux barrières, l'expression de l'ARNm d'*Atp7a* est 3,4 fois plus élevée dans le plexus choroïde que dans les capillaires cérébraux (Telianidiset *et al.*, 2013).

ATP7B

L'*ATP7B* a un profil d'expression plus limité, avec le niveau d'expression le plus élevé dans le foie. Il contribue à l'homéostasie cérébrale du cuivre mais moins bien caractérisés que celui de l'*ATP7A*.

L'*ATP7B* est situé sur le chromosome 13q14.3 et comprend 21 exons qui couvrent environ 80 kb. Des transcriptions d'environ 7,5 à 8,5 kb sont produites à partir des deux gènes et contiennent des régions codantes de 4,5 kb, qui sont traduites pour produire des protéines de 180 et 165 kDa, respectivement (Telianidiset *et al.*, 2013).

L'*ATP7A* et *ATP7B* comprennent six domaines de liaison de métal amino-terminaux, un domaine de phosphorylation et de phosphatase et huit domaines transmembranaires. Chaque protéine contient six motifs répétitifs, GMXCXXC, qui se lient stochiométriquement au cuivre sous forme d'ion cuivre (I) à 5-6 nmol de cuivre / nmol de protéine. Cela suggère que chaque motif lie un atome de Cu (Figure4). *ATP7A* et *ATP7B* sont principalement localisés dans le réseau trans-Golgi (TGE) et transportent le Cu du cytosol dans l'appareil de Golgi (Kodama *et al.*, 2012).

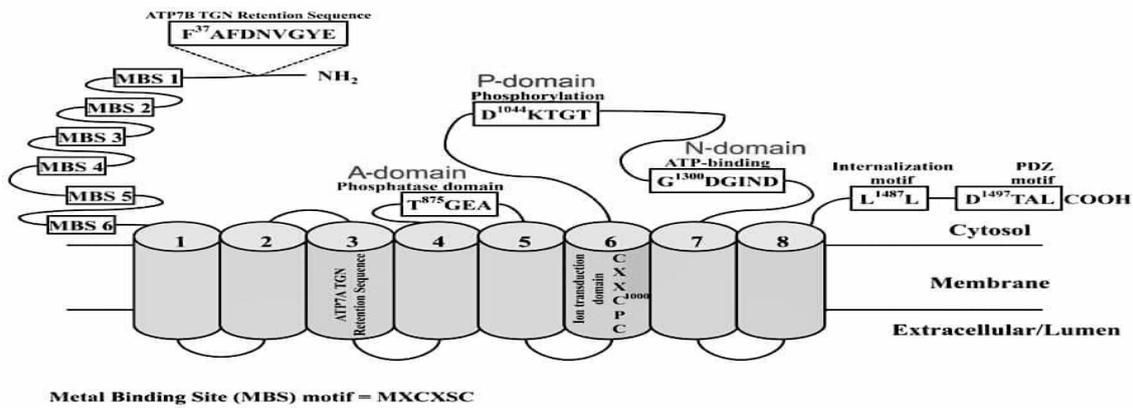


Figure 4. Schéma représentatif des protéines CUIVRE-ATPases, ATP7B ET ATP7A (Quesada, 2019)

1.5.3. Immunité

Les ions de Cu sont impliqués dans la réponse immunitaire. Lors d'une infection bactérienne par exemple, des facteurs pro-inflammatoires comme les lipopolysaccharides (LPS) de la membrane bactérienne vont avoir un effet sur les macrophages, en augmentant l'expression de la protéine importatrice de Cu CTR1 (**Figure 5**). Les ions Cu internalisés par le macrophage sont transportés jusqu'au phagosome contenant les bactéries. Les ions Cu y sont alors libérés et vont induire la formation de ROS, délétères sur les microorganismes. Les ions de Cu sont donc utilisés par les macrophages afin d'augmenter leur capacité à éliminer les microorganismes infectants (**Colin, 2019**).

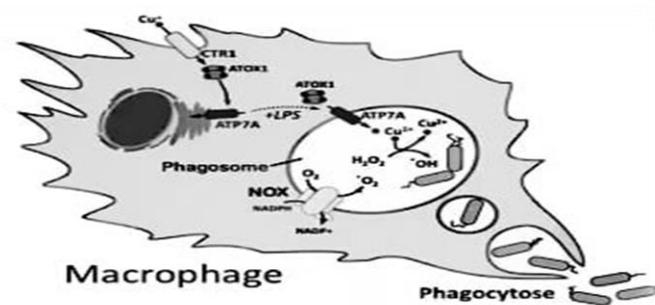


Figure 5. Modèle d'élimination des bactéries induite par le Cu chez les macrophages activés (**Colin, 2019**)

1.5.4. Dans le cerveau

Après le foie, le cerveau accumule la plus grande quantité de Cu. Il est disponible pour les cellules cérébrales à partir du sang ou du liquide céphalo-rachidien (LCR).

La concentration sérique normale de Cu chez les adultes est de 5 à 25 μM , dont environ 95% sont liés à la Cp et aux autres principales protéines de liaison du Cu et dans le liquide céphalorachidien (environ 70–80 μM) est assez élevée par rapport au sérum (12–24 μM),

ce qui augmente au niveau de cerveau la possibilité d'une signalisation spécifique du Cu (**Gromadzka et al., 2020**).

Dans le cerveau le Cu intervient dans de nombreux processus physiologiques, ces derniers comprennent les éléments suivants :

- Développement du système nerveux central (SNC), des traces de Cu sont nécessaires pour l'exécution des fonctions nécessaires au bon développement du cerveau,
- Signalisation oxydo-réduction, vu que labile est associé à la signalisation redox,
- Transmission synaptique, le Cu est situé aux bornes synaptiques et peut être libéré par dépolarisation. Le contrôle de la libération de Cu dans la synapse est essentiel pour moduler la transmission synaptique et est contrôlé par l'ATP7A (**Gromadzka et al., 2020**).

1.6. Les rôles physiologiques

Le rôle physiologique est médié par les systèmes enzymatiques cupro-dépendants. Vu que le Cu intervient dans :

- **la respiration cellulaire** et par conséquent, dans la libération de l'énergie nécessaire au développement et à l'activité des cellules. Ce rôle est expliqué par la présence de Cu dans la structure moléculaire du COX,
- **les mécanismes de défense anti-radicalaire** : l'organisme lutte contre le phénomène de peroxydation lipidique, comme constituant du Cu/Zn-SOD,
- **la synthèse de l'élastine et du collagène** : du fait de son rôle de cofacteur de LOX dans les tissus conjonctifs,
- **le métabolisme du fer et, indirectement**, dans l'érythropoïèse comme constituant de la Cp (**Picaud, 2017**).

1.7. La carence en cuivre

La carence du Cu est rare chez l'homme, retrouvée chez les personnes ayant des problèmes de malabsorption prolongés et sévères, les enfants prématurés ou mal nourris et les patients recevant une nutrition parentérale non supplémentée en Cu. En cas de brûlures ou de pertes digestive et biliaire les besoins en Cu sont augmentés (**Vonsy, 2013**).

La carence se traduit par une anémie (souvent hypochrome microcytaire), des anomalies osseuses (ostéoporose ou fibrose de l'épiphyse), des troubles cardiovasculaires et une leucopénie.

La maladie de Menkès est une maladie où le Cu s'accumule dans la muqueuse intestinale et n'est pas distribué aux autres tissus.

En conséquence, le foie et les autres tissus sont carencés en Cu ce qui se traduit cliniquement par une dégénérescence des cellules nerveuses, de graves retards mentaux et la mort (**Vonsy, 2013**).

1.8. La toxicité du cuivre

Il possède la capacité à produire des effets délétères (troubles cliniques, biologiques ou fonctionnels) sur l'organisme après interaction avec la matière vivante. Elle est dépendante de la dose de ce métal, de la fréquence et de la durée d'exposition et du temps d'apparition des signes cliniques. Il convient de différencier deux formes de sa toxicité :

- **L'intoxication aiguë :** Le Cu et ses dérivés présentent des niveaux de toxicité aiguë différents mais rares. La plupart sont néfastes par voie orale (par accident ou tentative de suicide), nocifs ou toxiques par inhalation des fumées de Cu et irritants pour les yeux,
- **Toxicité chronique :** La toxicose cuprique chronique est retrouvée principalement en cas d'exposition à long terme, à la suite d'une exposition répétée au Cu que ce soit par inhalation de poussières ou de fumées ou par contact direct avec des particules de Cu (**Boudehaneet al. 2020**).

2. Le Trouble Bipolaire

2.1. Définition

Le trouble bipolaire est une pathologie chronique débutant chez l'adulte jeune et dont le handicap est très important. Il s'agit d'un trouble récurrent de l'humeur alternant des phases d'expansion de l'humeur avec une augmentation de l'énergie et des activités (manie ou hypomanie), et des baisses de l'humeur (dépression), avec des intervalles libres plus ou moins longs.

Ainsi, elle est l'une des pathologies psychiatriques les plus sévères. Cette maladie psychiatrique a de nombreuses comorbidités et résulte le plus fréquemment aux tentatives de suicide (**Favre-Bonté, 2014**).

2.2 Epidémiologie

La Prévalence des différents types de trouble bipolaire sont :

- Pour le trouble bipolaire de type I (présence d'au moins un épisode maniaque ou mixte), la prévalence se situe autour de 0,6 %,

- Pour le trouble bipolaire de type II (présence d'au moins un épisode hypomaniaque associé à au moins un épisode dépressif majeur), la prévalence est de l'ordre de 0,4 %,
- Les formes subsyndromiques, également appelées trouble bipolaire NOS (Not otherwise specified), correspondant aux patients présentant ou ayant présenté des symptômes maniaques et dépressifs sans pour autant appartenir au trouble bipolaire de type I ou II.

Le trouble bipolaire apparaît chez l'adulte jeune avec un âge de début entre 17 et 40 ans. De manière plus précise, l'âge de début moyen est de 18 ans pour le trouble bipolaire I, 20 ans pour le trouble bipolaire II et 22 ans pour les formes subsyndromiques.

Pour le dépistage, la population considérée comme étant à risque a donc de 15 à 25 ans et concerne aussi bien les hommes que les femmes, quel que soient leur classe sociale et leur lieu de résidence (**Favre-Bonté, 2014**).

2.3 Symptômes

Les symptômes des troubles bipolaires peuvent être accompagnés ou non par des symptômes psychotiques dans lesquels ils peuvent être :

• *Hypomaniaques*

Caractérisé par une légère augmentation, 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. Souvent, il existe une augmentation de la sociabilité, du désir de parler, de la familiarité, ou de l'énergie sexuelle et une réduction du sommeil ; ces symptômes ne sont pas marqués pour empêcher le fonctionnement professionnel ou pour entraîner le rejet social.

Les perturbations de l'humeur et du comportement ne sont pas suivies par des hallucinations ou d'idées délirantes (**Favre-Bonté, 2014**).

• *Manie*

Caractérisé par une élévation de l'humeur hors de proportion avec la situation de malade, pouvant aller d'une jovialité insensé à une agitation partiellement incontrôlable. Cette élation s'accompagne par une augmentation d'énergie, entraînant une hyperactivité, un désir de parler, et une diminution du besoin de sommeil. Le sujet présente souvent une augmentation de l'estime de soi avec idées de grandeur et surestimation de ses capacités (**Favre-Bonté, 2014**).

• *Episodes dépressifs*

Suite aux 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 à une fatigue importante, même après un effort minime, des troubles du sommeil, et une diminution de l'appétit. Il existe quasiment 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 rarement d'un jour à l'autre ou selon les événements, et peut conduire à des symptômes dits « somatiques », par exemple d'une aggravation matinale de la dépression, d'un ralentissement psychomoteur marquant, d'une agitation, d'une perte d'appétit et de poids (Favre-Bonté, 2014).

2.4. Diagnostic et Classification

Un diagnostic doit être posé par un médecin qualifié (un médecin de famille ou un psychiatre) ou un psychologue agréé. Le diagnostic est basé sur un examen clinique.

L'évolution des travaux de recherche conduisant à de nouvelles classifications internationales notamment la « classification internationale des maladies» (CIM) et le « diagnostic and statistical manual of mental disorders » (DSM) aux États-Unis, et à de nouvelles dénominations (troubles bipolaires I, II, III) (Gourevitch & Lévy-Rueff, 2020).

Cette anomalie est extrêmement hétérogène, cependant chaque patient expose ses propres symptômes (Henry & Gay, 2004).

Ils y a des patients atteints de :

- **Trouble bipolaire de type I**

La personne doit présenter au moins un épisode maniaque et généralement des épisodes dépressifs (Caria, 2020).

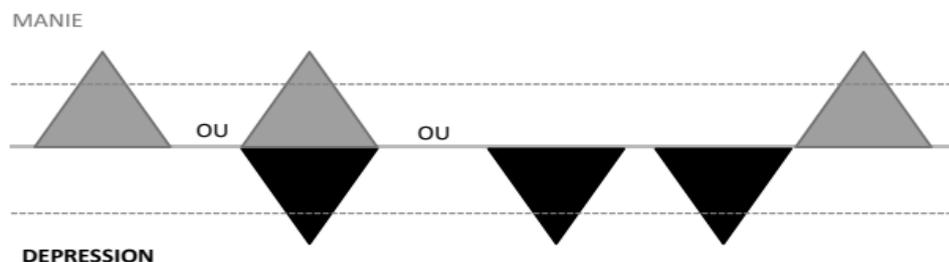


Figure 6. Au minimum 1 accès maniaque ou mixte (Dorey, 2014)

- **Trouble bipolaire de type II**

La personne a présenté des épisodes dépressifs majeurs, au moins un épisode maniaque moins grave (hypomaniaque). Cependant, aucun épisode maniaque caractérisé (Caria, 2020).

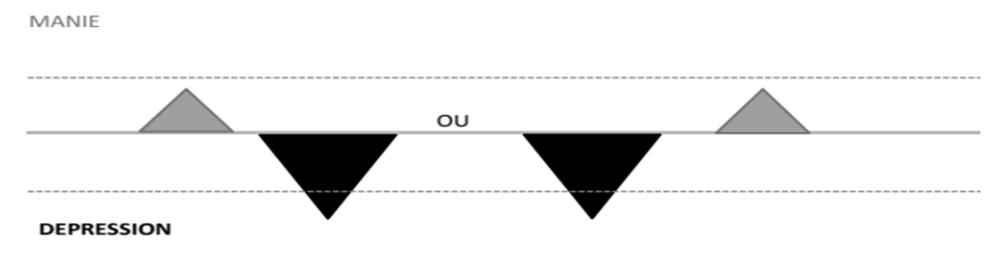


Figure 7. Au minimum 1 EDM et un épisode hypomaniaque (Dorey, 2014)

- **Trouble cyclothymique**

Pendant une période supérieure ou égale à 2 ans. De nombreuses périodes pendant lesquelles les symptômes hypomaniaques sont présents et de nombreuses périodes pendant lesquelles les symptômes dépressifs sont présents sans que soient réunis les critères d'un épisode dépressif majeur (Dorey, 2014).

- **Mal délimité Ensemble des formes atténuées de la maladie bipolaire**

- Virage de l'humeur pharmaco-induit : BP III,
- Épisode dépressif majeur + élévation mineure de l'humeur,
- Tempéraments affectifs cyclothymiques, hyperthymiques, irritables (Caria, 2020).

2.5 Cuivre et maladies neurologiques

Le stress oxydant

Impliqué dans de nombreux troubles psychiatriques fonctionnels et neurodégénératifs (Coudron, 2019). C'est un déséquilibre de ROS. Ce déséquilibre pro/antioxydant peut avoir une origine exogène : molécule oxydante comme l'O₂, ou une origine endogène telle que des dysfonctionnements de certaines sources de production ou des systèmes d'élimination.

Le cerveau est un des organes les plus susceptibles à l'attaque des radicaux libres (Oueslati, 2017) où le radical anion superoxyde O₂^{•-} fait partie de ce dernier.

L'anion superoxyde est généré par la première réduction d'oxygène à 1 électron. À faible pH, $O_2^{\cdot -}$ est capable de réagir avec quelques cibles privilégiées comme COX, acrobate et SOD (Collin, 2019).

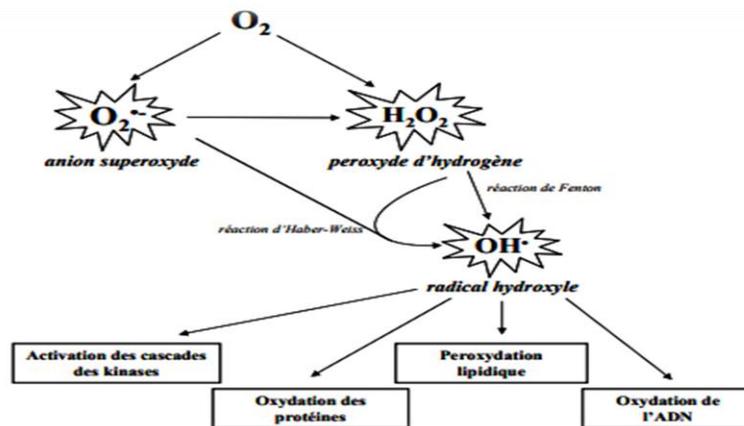


Figure 8. Schéma des différentes formes de ROS (Garait, 2006)

Le Cu joue un rôle primordial dans divers aspects de l'action et de la physiopathologie du SNC, qui sont associés à l'étiologie des troubles mentaux, avec un accent particulier sur les troubles de l'humeur.

Il est nécessaire au bon fonctionnement de la COX (Cytochrome C-oxydase) et du Cu/Zn-SOD. Ces enzymes sont impliquées dans l'élimination des ROS. Des modifications pathologiques de la concentration en Cu peuvent aboutir à une surproduction de ROS avec une intensification ultérieure du stress oxydatif, le phénomène conduisant un dysfonctionnement, des dommages et même la mort des neurones. De plus en plus de données indiquent la présence et l'intensification du stress oxydatif au cours de la dépression et du trouble bipolaire. Un autre phénomène associé à la pathogenèse des troubles affectifs résultant d'une surstimulation des récepteurs ionotropiques du glutamate NMDA (Acide N-méthyl-D-aspartique) (Siwek *et al.*, 2017) qui sont les plus abondants dans le cerveau (Slupski *et al.*, 2018).

Les récepteurs du glutamate de type NMDA nécessitent deux agonistes pour être activés.

Le premier est le glutamate, principal neurotransmetteur excitateur du cerveau. Le second est qualifié de coagoniste, et fut identifié comme étant la glycine (Oliet & Papouin, 2013).

De plus son activation induit un potentiel postsynaptique excitateur (EPSP). Il a été prouvé que le Cu inhibant les canaux NMDAR avec une concentration inhibitrice (Slupski *et al.*, 2018).

Le récepteur NMDA joue un rôle important dans le développement et la plasticité des synapses, également dans la potentialisation à long terme et la dépression à long terme. La suractivation de ce récepteur déclenche une cascade d'événements intracellulaires qui finissent par provoquer la mort des cellules neuronales. Par ailleurs, l'hypofonctionnement provoque un état de type psychotique ressemblant à la schizophrénie. Des recherches neuropathologiques suggèrent réduction de l'activité glutamatergique induite par le NMDA chez les patients atteints de maladie bipolaire (MB) (Fountoulakis, 2012). Des études proposent que le Cu agisse comme un antagoniste non compétitif du complexe récepteur NMDA.

La majorité des ions Cu sont liés à la Cp (Céruleplasmine), qui est l'une des protéines impliquées dans le processus inflammatoire. Les résultats de plusieurs études indiquent l'activation du système immunitaire et des marqueurs inflammatoires dans la dépression et le trouble bipolaire (Siwek *et al.*, 2017).

Les modifications pathologiques de la concentration de Cu dans le sang et de son accumulation dans l'organisme s'accompagnent souvent de symptômes psychopathologiques, notamment de troubles de l'humeur. Les troubles mentaux et comportementaux sont parmi les symptômes les plus fréquents de la maladie de Wilson (Siwek *et al.*, 2017).

Cette maladie est liée à une anomalie du métabolisme du Cu causée par des mutations sur le gène ATP7B (Figure 2). Cela induit une perte de fonction d'une protéine intracellulaire ATPase de type P qui transporte le Cu.

Dans cette maladie le déficit fonctionnel de l'ATP7B et de la synthèse de Cp entraîne un défaut d'élimination du Cu dans la bile qui conduit à une accumulation toxique tissulaire de Cu ou « Toxicose cuprique » essentiellement dans les hépatocytes puis dans les organes extra-hépatique tels que le cerveau. Alors la maladie de Wilson est initialement une affection hépatique (Quesada, 2019).

Transport du cuivre dans l'hépatocyte normal

Transport du cuivre dans l'hépatocyte lors de la maladie de Wilson

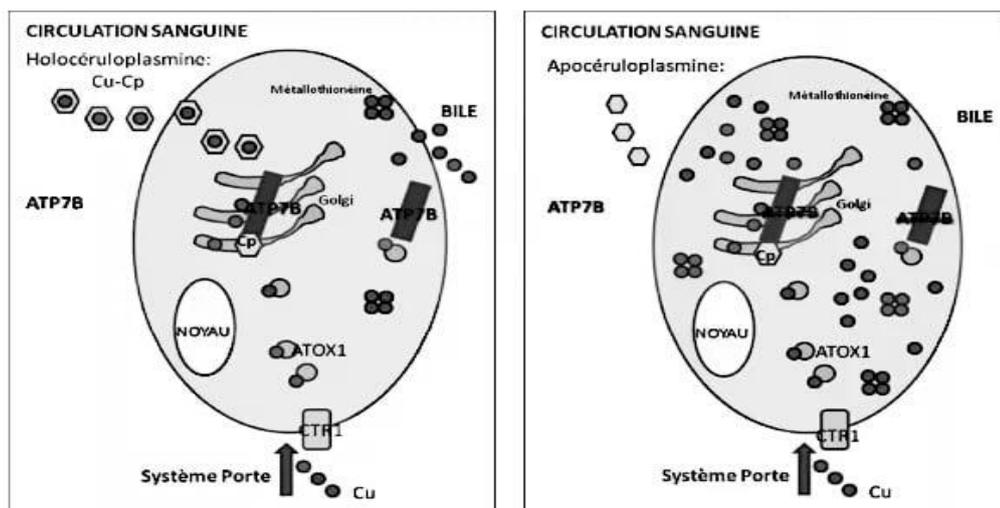


Figure 9.Transport du cuivre dans l'hépatocyte normal et lors de la maladie de Wilson (Trocello *et al.*, 2009)

On sait encore moins sur les changements de la concentration sérique de cuivre dans le trouble bipolaire. Jusqu'à présent, trois études portant sur de petits groupes de patients avec un diagnostic de trouble bipolaire et donnant des résultats contradictoires ont été menées.

CHAPITRE II

Matériel et méthodes

1. Présentation de la zone d'étude

L'étude a été réalisée dans la wilaya de Tlemcen, située dans le nord-ouest algérien. Elle est délimitée au nord-ouest par la mer méditerranée, au nord-est par la wilaya d'Ain Témouchent, à l'est par les monts de Daya (wilaya de Sidi-Bel Abbès) et enfin au sud par les hautes plaines steppiques de la wilaya de Naama (**Figure10**).

La wilaya de Tlemcen est caractérisée par quatre grands ensembles naturels bien distincts qui peuvent être caractérisés comme suit : un ensemble littoral, la plaine sublittorale, des ensembles montagneux et un ensemble des hautes plaines steppiques (**Bentayeb, 2016**).



Figure 10.La carte géographique de la région de Tlemcen (**Bentayeb, 2016**)

2. Population étudiée

Il s'agit d'une étude cas/témoins. La population ciblée était composée de 16 sujets atteints de la maladie bipolaire (MB) ainsi que de 10 cas en bonne santé. Les prélèvements des patients avaient eu lieu au niveau du service de psychiatrie de l'hôpital universitaire de Tlemcen.

3. Echantillonnage et Recueil d'informations

La collecte des données avait été effectuée grâce à un questionnaire comprenant des informations relatives à l'identification des patients (nom, prénom, âge, sexe...), l'histoire de suivi de la maladie et les antécédents personnels et familiaux (**en annexe**) dans un but d'identifier les données socio-économiques, médicale, et d'élargir le champ de la connaissance des facteurs réels qui peuvent engendrer ce trouble.

4. Prélèvements sanguins

Les prélèvements du sang avaient été réalisés le matin, au niveau de la veine du pli du coude. Le sang avait été collecté dans des tubes héparines codifiés préalablement.

Les tubes avaient été centrifugés après chaque prélèvement à 3000 tours/min, pendant 10 min. Le plasma était transféré dans des tubes Eppendorf, puis conservé à température de -70°C au sein du laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie.

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

5. Détermination du taux du cuivre

5.1. Les réactifs utilisés

Il est nécessaire d'utiliser des réactifs de très haute pureté car les réactifs habituels utilisés pour les analyses contiennent souvent des impuretés qui peuvent révéler des contaminations lors d'analyse des éléments traces.

➤ Les produits utilisés pour l'analyse et la minéralisation sont :

- 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 (**Bentayeb, 2016**).

5.2. Eliminations 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.

Chaque dosage est précédé d'un nettoyage poussé du matériel utilisé à l'acide nitrique à 53% et préparé à 10% et d'un rinçage par l'eau ultra-pure (**Bentayeb, 2016**).

5.3. Minéralisation des échantillons

La minéralisation consiste en une digestion de la matière organique présente dans le plasma y compris les protéines qui comprennent le cuivre (Cu) comme cofacteurs (**Bentayeb, 2016**).

5.3.1. Préparation des échantillons

Dans des tubes en téflon de 60 ml sont mis 8 ml d'acide nitrique et 1 ml de peroxyde d'hydrogène auxquels sont ajoutés 1 ml de plasma. Après agitation douce et un temps de repos de 15 minutes pour éviter tout risque d'explosion, les tubes sont hermétiquement fermés et placés dans le microonde qui a une capacité de minéraliser 12 échantillons (**Bentayeb, 2016**).

5.3.2. Appareillage

L'appareil utilisé pour la minéralisation est un four microonde de type analytikjena AG, illustré dans la (**Figure 11**).

Le programme utilisé est spécifique pour le sang et tissus, il est illustré dans le tableau suivant :

Tableau 4. Programme de minéralisation du plasma par le four microonde (**Bentayeb, 2016**)

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



Figure 11. L'appareil microonde de type analytikjena (Bentayeb, 2016)

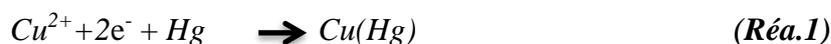
6. Méthode d'analyse

La technique utilisée dans le présent travail est une méthode électrochimique. Il s'agit de la voltampérométrie qui, quand elle utilise une microélectrode à goutte de mercure est appelée polarographie. La voltampérométrie permet d'étudier la relation entre le potentiel, l'intensité et le temps lors d'une électrolyse dans une cellule de mesure électrochimique. De façon générale, elle permet de doser un grand nombre d'espèces (cations, anions et composés organiques) qui, en solution, peuvent être réduites et / ou oxydées à la surface d'une électrode (Dennouni-Medjati, 2013).

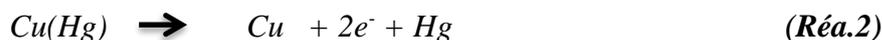
7. Principe de la voltampérométrie

La voltamétrie à redissolution consiste à présenter le Cu à la surface d'une électrode à goutte de mercure pendant la phase d'accumulation (*Réa.1*), en se placent à un potentiel inférieur au potentiel d'oxydoréduction du métal. Un balayage des potentiels les plus négatifs vers les potentiels positifs permet ensuite de redissoudre les métaux amalgamés (*Réa.2*) lors du passage par leur potentiel d'oxydoréduction (Attar, 2009).

Phase d'accumulation :



Phase de redissolution :



8. Appareillage utilisé

Les concentrations du Cu ont été mesurées grâce à l'analyseur polarographique Metrohm. 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 de 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 (N₂ultra-pure).

La solution est agitée à l'aide d'un agitateur magnétique (Bentayeb, 2016).

9. Les ajouts dosés

Les techniques électrochimiques par redissolution sont trop sensibles aux conditions de mesure, il faut donc avoir recours à des ajouts d'aliquotes d'une solution 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.

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

A partir d'une courbe d'étalonnage obtenue par la méthode des ajouts dosés, la concentration du Cu de chaque échantillon est déterminée.

10. 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 ($X \pm \sigma$) (Bentayeb, 2016).

La comparaison entre les variables quantitatives a été réalisée à l'aide du test de <Student>. Les variables qualitatives avaient été présentées en pourcentage. Les tests sont significatifs à une valeur de $P < 0,05$.

CHAPITRE III

Résultats et discussion

1. Résultat et discussion

1.1. Caractéristiques de la population étudiée

Cette étude a porté sur une population de 26 personnes (10 cas et 16 Témoins).

Le tableau 5 résume les données descriptives de la population étudiée.

On remarque qu'il n'y a pas de différences significatives entre l'âge et l'IMC des cas et des témoins ($p>0,05$).

Dans notre population, 50% des témoins ont un niveau universitaire, par contre pour les cas, la plupart des cas partage le même pourcentage (30%) concernant le niveau primaire, secondaire et universitaire.

Presque la moitié des cas sont célibataires (40%), par contre 63% des témoins sont mariés.

Concernant l'activité professionnelle, plus de la moitié des patients (60%) sont sans profession.

Tableau 5. Données descriptives de la population étudiée

		Témoins	Cas	P value
Age (ans)		36,35±7,47	36,2±10,1	0,967
Genre	Femme	50%(8)	50%(5)	1
	Homme	50%(8)	50%(5)	
Niveau d'instruction	Primaire	13 % (2)	30% (3)	0,391
	Moyen	25% (4)	10% (1)	
	Secondaire	12% (2)	30% (3)	

	Universitaire	50%(8)	30% (3)	
Activité professionnelle	Avec activité	56% (9)	40% (4)	0,125
	Etudiant	19 % (3)	0%(0)	
	Sans activité	25% (4)	60% (6)	
Situation familiale	Célibataire	37% (6)	40% (4)	0,047
	mariés/es	63% (10)	30% (3)	
	Divorcés/es	0%	30% (3)	
IMC (Kg/m²)		27,26±4,41	25,47 ± 3,29	0,249

*Les valeurs sont présentées en moyenne±écart type.

*IMC : Indice de la masse corporelle.

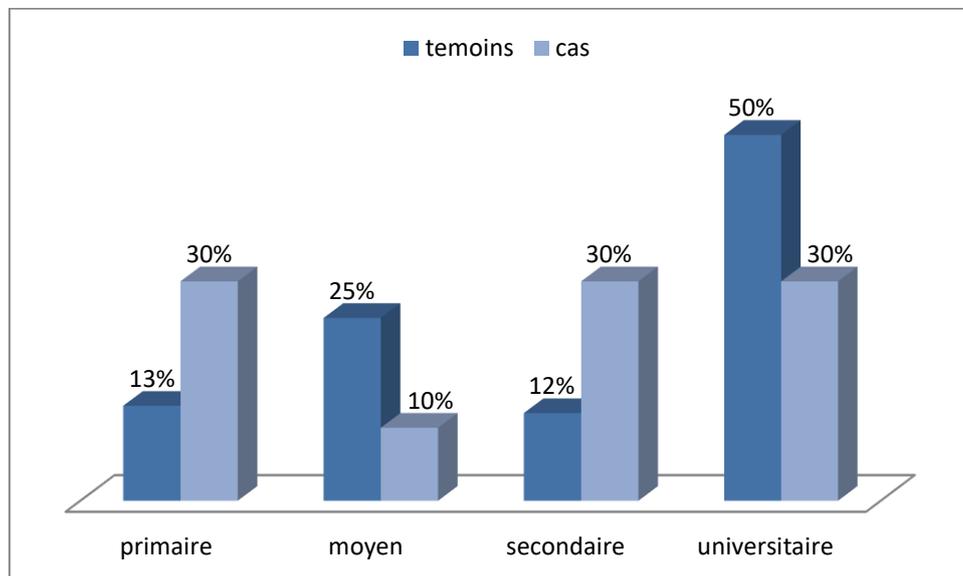


Figure12.Niveaux d'instruction de la population étudiée

1.2. Caractéristiques cliniques

Le tableau sus-cité montre que la moyenne de l'âge de diagnostic des troubles est de 21,40 ±3,89 ans et la durée moyenne des troubles est de 14,90±11,45 ans.

Tableau6. Caractéristique clinique chez les patients atteints

	Cas
Age de découverte des troubles (ans)	21,40 ±3,89
La durée des troubles (ans)	14,90±11,45

1.3 Antécédents personnels et familiaux

Le tableau suivant regroupe les antécédents des cas et témoins. La plupart des sujets sont non-fumeurs. 40% de cas buvaient de l'alcool et 10% s'adonnait à la drogue. 40% de cas était issus de mariage consanguin contre 6% de témoins. 70% de cas avaient des antécédents familiaux concernant les troubles psychiatriques contre 12% chez les témoins.

Tableau7. Les antécédents personnels et familiaux des cas et des témoins

		Témoins	Cas	P-value
Tabac	Non-fumeur	88% (14)	60% (6)	0,105
	Fumeur	12% (2)	40% (4)	
Alcool	oui	0%(0)	40% (4)	0,006
	non	100% (16)	60% (6)	
Drogue	oui	0% (0)	10% (1)	0,440
	non	100% (16)	90% (9)	

Cannabis	oui	/	80% (8)	/
	non	/	20% (2)	
Consanguinité	oui	6 % (1)	40% (4)	0,034
	non	94 % (15)	60% (6)	
Troubles psychiatriques familiaux	oui	12,5% (2)	70% (7)	0,003
	non	87,5% (14)	30% (3)	

1.4. Dosage plasmatique du cuivre

La détermination des niveaux du cuivre chez la population étudiée est illustrée dans le tableau8. On observe qu'il y a une différence hautement significative entre le taux de cuivre chez les cas et les témoins $p=0,000$.

Tableau8. Cuprémie de la population étudiée

	Témoins	Cas	P-value
Cu ($\mu\text{g/ml}$)	0,87 \pm 0,157	1,64 \pm 0,16	0,000

Discussion

Une étude comparative du statut de Cu a été menée chez les patients atteints de la maladie bipolaire, sur une population de 26 personnes (cas=10 /témoins=16).

L'analyse des données cliniques des patients a montré que l'âge de découverte des troubles bipolaires (TB) est de $21,40 \pm 3,89$ ans. Nos résultats concordent avec ceux de la littérature qui indique que la population à risque est comprise entre 15 à 25 ans et que l'âge moyen de début des troubles bipolaires I est de 18 ans (**Favre-Bonté, 2014**).

Quant aux antécédents personnels, il est désormais prouvé qu'être fumeurs, alcoolique ou consommateur de drogue ou bien cannabis, augmente le risque d'apparition des troubles mentaux. Dans nos résultats on note qu'il y a une différence significative concernant juste la consommation de l'alcool entre cas et témoins ($p=0,006$).

Dans notre étude, un lien statistiquement significatif a été constaté concernant la consanguinité et les antécédents familiaux de trouble psychiatrique, indiquant le rôle primordial des facteurs génétiques dans l'apparition de ce trouble ($p=0,034$), ($p=0,003$) respectivement.

Les résultats de notre étude ont montré que le taux plasmatique du Cu des témoins est de $0,87 \pm 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ par contre chez les cas, le taux est de $1,64 \pm 0,16$ $\mu\text{g/ml}$. La différence est hautement significative. Dans certains articles, les chercheurs n'ont trouvé aucune différence significative dans les niveaux de Cu entre les groupes suivants : patients TB vs volontaires sains et patients MDD vs volontaires sains (**Styczeń et al., 2018**).

Notre résultat dans le cas de tabagisme et l'alcool ($P>0.05$) cohérent avec les données obtenues par d'autres chercheurs (**Gonzalez-Estechea et al., 2011**).

Cependant, certaines études cliniques montrent que les patients diagnostiqués avec des troubles affectifs pourraient avoir des niveaux plus élevés de Cu (**Narang et al., 1991**).

D'autres études ont montré qu'il n'y avait pas de différences statistiquement significatives dans la concentration sérique de cuivre chez les patients dans diverses phases de troubles bipolaires (manie / hypomanie, dépression) (**Siwek *et al.*, 2017**).

Conclusion
Et
Perspectives

Conclusion et perspective

Le trouble bipolaire est une pathologie fréquente, à grand polymorphisme clinique, affectant plusieurs catégories. Il demeure en dépit des progrès diagnostiques et thérapeutiques, un réel problème de santé publique.

Le but de cette étude était la détermination du taux plasmatique du Cu chez les patients bipolaires dans la wilaya de Tlemcen.

Suite à l'analyse statistique réalisée on a remarqué que le taux de Cu est significativement plus élevé chez les patients bipolaires.

Cette étude est loin d'être complète pour montrer l'effet du Cu sur l'apparition des troubles bipolaires puisque le processus est complexe. Il nécessite un échantillon de taille plus importante et varié de la population d'étude (cas et témoin). Une enquête dans les différents stades de cette maladie est nécessaire en ajoutant plusieurs facteurs qui rentrent en jeux et qui influencent le développement de cette dernière.

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

Références Bibliographiques

A

Attar, T. (2009, 07 02). *Dosage de quelques éléments trace - Zn, Cd, Pb, Se, Cu - dans le sang humain par voltametre anodique ou cathodique inverse à impulsion différentielle*. Université Abu Bekr Blkaid Tlemcen / Département de Chimie .

B

Bendada, K., & Boulakradeche, M. (2011, 06 19). *Optimisation des conditions de dosage par spectroscopie d'absorption atomique (SAAF et SAAET) : Application à la détermination de la pollution et de la bioaccumulation des métaux lourds*. Université des sciences et de la technologie Houari Boumediene (U.S.T.H.B).

Benhamed, I. (2015, 06 29). *Contribution à l'évaluation de la pollution métallique chez un*. Université de Tlemcen / Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers.

Bentayeb, M. (2016). *La détermination phénotypique du statut sélénité chez des sujets age de 60 and et plusn dans la ville de Tlemcen*. Université Abou-Bakr Belkaid Tlemcen - Département de biologie.

Berthélémy, S. (2008). Oligoéléments, des microéléments pour l'oligothérapie. *Actualités pharmaceutiques* *Ŕ* n° 480, 23.

Bouabida, W. (2019, 06 08). *Dosage du Zinc dans le diabète de type I*. Université ABOU BEKR BELKAID - Tlemcen - Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de L'Univers.

Boudehane, A., Haddouche, T., Delloul, S., & Koucem, K. (2020, 07 05). *Validation d'une méthode analytique de dosage du cuivre urinaire par Spectrométrie d'Absorption Atomique Flamme*. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou Faculté de medecine.

C

Caria, A. (2020). Troubles psychique Troubles bipolaires. *Psycom*, 3-4.

Colin, M. (2019, 03 29). *Evaluation de l'activité antibactérienne d'éléments en alliages de cuivre*. Université de Reims Champagne-Ardenne .

Collin, F. (2019). Chemical Basis of Reactive Oxygen Species Reactivity and Involvement in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* .

Coudron, O. (2019). Rôle de la nutrition et de la micronutrition dans la lutte contre les troubles de l'humeur. *Actualités pharmaceutiques*, 33-38.

Crayton, J., & Walsh, W. (2006). Elevated serum copper levels in women with a history of post-partum depression. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 17–21.

D

Dennouni-Medjati, N. (2013). *Détermination du statut d'un élément trace essentiel - le sélénium - chez la population saine de l'extrême Ouest algérien*.

Dorey, J. (2014, 06 19). *Le trouble bipolaire « clinique et traitement »*. Hôpital du Vinatier Pôle EST (Pr d'Amato).

F

Favre-Bonté, J. (2014). Troubles bipolaires : repérage et diagnostic en premier recours. *HAS / Service Bonnes pratiques professionnelles*, 5-6.

Fountoulakis, K. (2012). The Possible Involvement of NMDA Glutamate Receptor in the Etiopathogenesis of Bipolar Disorder. *Current Pharmaceutical Design*, 1605-1608.

G

Gady, I. (2000, 02 22). *Toxicologie du cuivre application à l'eau boisson*. Université de Limoges Faculté de médecine.

Garait, B. (2006, 11 03). *Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin*. Université Joseph Fourier-Grenoble 1 Science-technologie-santé .

Garcia Hejl, C., Vrignaud, C., Garcia, C., & Ceppia, F. (2009). Du gène à la maladie : les anomalies des transporteurs du cuivre. *Pathologie Biologie* 57, 272–279.

Gonzalez-Estecha, M., Trasobares, E., Tajima, K., Cano, S., Fernandez, C., Lopez, J., . . . Fuentenebro, F. (2011). Trace elements in bipolar disorder. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 578-583.

Gourevitch, R., & Lévy-Rueff, M. (2020). Récupéré sur Troubles bipolaires: <https://www.troubles-bipolaires.com/maladie-bipolaire/nature-des-troubles-bipolaires/>

Gromadzka, G., Tarnacka, B., Flaga, A., & Adamczyk, A. (2020). Copper Dyshomeostasis in Neurodegenerative. *Int. J. Mol. Sci*, 5-6.

H

Henry, C., & Gay, C. (2004). Maladie maniaco-dépressive ou troubles bipolaires. *Encyclopédie Orphanet*, 1-2.

K

Kodama, H., Fujisawa, C., & Bhadhprasit, W. (2012). Inherited Copper Transport Disorders: Biochemical Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Bentham Open Access*, 237–250.

N

Narang, R., Gupta, K., Narang, A., & Singh, R. (1991). Levels of copper and zinc in depression. *PubMed*, 272.

O

Oliet, S., & Papouin, T. (2013). De l'importance de la localisation des récepteurs du glutamate NMDA. *Medecine sciences : M/S*, 260-262.

Oueslati, K. (2017, 02 16). *Caractérisation et modélisation de la production des radicaux Libres oxygénés par la chimie de Fenton dans un milieu mimétique de la viande*. Université Clermont Auvergne .

P

Picaud, C. (2017, 12 20). *Oligo-éléments : excès, carences et conseil officinal* . Université de Limoges.

Q

Quesada, C. (2019, 11 21). *Forme neurologique de la maladie de Wilson : physiopathologie, diagnostic et prise en charge du patient*. Université Claude Bernard – Lyon 1 Faculté de pharmacie institut des sciences pharmaceutiques et biologiques .

R

Rafalimanana, L. J. (2017, Mai 08). *Extraction de cuivre de la roche malachite*. Université d'Antananarivo.

S

Scheiber, I., Dringen, R., & F. B. Mercer, J. (2013). Copper: Effects of Deficiency and Overload. *Met. Ions Life Sci.* 13, 359–387.

Siwek, M., Styczeń, K., Sowa-Kućma, M., Dudek, D., Reczyński, W., Szewczyk, B., . . . Rybakowski, J. (2017). The serum concentration of copper in bipolar disorder. *Psychiatr. Pol.*, 51(3): 469–481.

Slupski, J., Cubala, W. J., Gorska, N., Galuszko-Węgielnik, M., & Wiglusz, M. S. (2018). Role of copper in depression. Relationship with ketamine treatment. *Medical Hypotheses*, 14-17.

Styczeń, K., Sowa-Kućma, M., Dudek, D., Siwek, M., Reczyński, W., Szewczyk, B., . . . Nowak, G. (2018). Zinc and copper concentration do not differentiate bipolar disorder from major depressive disorder. *Psychiatr. Pol.*, 52(3): 449–457.

T

Telianidis, J., Hung, Y., Materia, S., & La Fontaine, S. (2013). Role of the P-Type ATPases, ATP7A and ATP7B in brain copper homeostasis. *Front Aging Neurosci.*

Trocello, J.-M., Chappuis, P., Chaine, P., Rémy, P., Debray, D., Duclos-Vallée, J.-C., & Woimant, F. (2009). Maladie de Wilson. *La Presse Médicale*, 1089–1098.

V

Vonsy, A.-L. (2013, 12 09). *Nutrition parentérale adulte : rôles et importance des éléments trace au royaume uni*. Université Toulouse III Paul sabatier Faculté des sciences pharmaceutiques .

W

Witt, B., Schaumlöffel, D., & Schwerdtle, T. (2020). Subcellular Localization of Copper—Cellular Bioimaging with Focus on Neurological Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*.

Z

Zheng, W., & D. Monnot, A. (2012). Regulation of brain iron and copper homeostasis by brain barrier systems:. *Pharmacology & Therapeutics*, 177–188.

