

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université ABOU BEKR BELKAID - 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*



Mémoire Présenté par

**SAID BOUCHRA**

**&**

**TOU AMIRA AHLAM**

Mémoire en vue de l'obtention Du diplôme de Master en Biologie

**Option**

**« Biologie Moléculaire et Cellulaire »**

**Thème**

**Evaluation du déséquilibre Cuivre/Zinc dans les troubles bipolaires**

**Soutenu 28/06/2022, devant le jury composé de :**

<b>Présidente</b>	Dali Sahi M	Professeur	Université de Tlemcen
<b>Examinatrice</b>	Berrahoui S	MAA	Université de Tlemcen
<b>Encadrant</b>	Medjati Dennouni N	Professeur	Université de Tlemcen

**Année universitaire 2021/2022**

## **Résumé**

Le trouble bipolaire (TB), ou maladie maniaco-dépressive, est un trouble chronique et récurrent caractérisé par des fluctuations de l'humeur et de l'énergie. Les recherches récentes, ont montré que le déséquilibre cuivre/zinc peut impacter l'humeur.

Le but de cette étude est la détermination du ratio Cuivre/Zinc chez des patients atteints de troubles bipolaires.

A cette fin, nous avons mené une étude cas témoins analytique transversale sur une population bipolaire dans la wilaya de Tlemcen. L'échantillon comprend 27 individus : 11 cas et 16 témoins.

Le ratio cuivre/zinc moyen chez nos patients était de  $2,85 \pm 0,81$  contre  $1,40 \pm 0,15$  chez les témoins.

Ce résultat montre qu'il existe un trouble de l'homéostasie des éléments traces cuivre et zinc chez les patients de la wilaya de Tlemcen.

**Mots clé :** troubles bipolaires, cuivre, zinc, ratio.

## **Summary**

Bipolar disorder (BD), or manic-depressive illness, is a chronic, relapsing disorder characterized by fluctuations in mood and energy. Recent research has shown that the copper/zinc imbalance can impact mood.

The aim of this study is to determine the Copper/Zinc ratio in patients with bipolar disorders. To this end, we conducted a cross-sectional analytical case-control study on a bipolar population in the wilaya of Tlemcen. The sample includes 27 individuals: 11 cases and 16 controls.

The ratio copper/zinc ratio in our patients was  $2.85 \pm 0.81$  versus  $1.40 \pm 0.15$  in the controls.

This result shows that there is a homeostasis disorder of copper and zinc trace elements in patients of Tlemcen department.

**Keywords:** bipolar disorder, copper, zinc, ratio.

ملخص :

الاضطراب ثنائي القطب، أو مرض الهوس الإكتئابي، هو اضطراب مزمن وانتكاسي يتميز بتقلبات في المزاج والطاقة. أظهرت الأبحاث الحديثة أن اختلال التوازن بين النحاس والزنك يمكن أن يؤثر على الحالة المزاجية.

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد نسبة النحاس / الزنك في المرضى الذين يعانون من اضطراب ثنائي القطب.

ولهذه الغاية، أجرينا دراسة تحليلية مقطعية وشواهد على مجموعة سكانية ثنائية القطب في ولاية تلمسان. تضمنت العينة 27 فردا: 11 حالة و 16 شاهدا.

كان متوسط نسبة النحاس / الزنك في مرضانا  $2.85 \pm 0.81$  مقابل  $1.40 \pm 0.15$  في مجموعة الشواهد.

تشير هذه النتيجة إلى وجود اضطراب في توازن العناصر النحاس والزنك لدى مرضى ولاية تلمسان.

الكلمات المفتاحية: الاضطراب ثنائي القطب، النحاس، الزنك، النسبة.

## REMERCIEMENTS

En préambule à ce modeste travail louange à **ALLAH** le tout puissant et le miséricordieux qui nous a aidé et nous a doté de patience et de courage durant ces longues années d'étude.

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

Nous tenons à remercier aussi **Mme DALI.M**, professeur de l'université de Tlemcen, et chef de département, pour l'honneur qu'elle nous a fait en présidant le jury de cette soutenance.

Nos vifs remerciements vont également à Mme **BERRAHOU S**, enseignante à l'université de Tlemcen pour avoir accepté de faire partie du jury de ce mémoire.

Par ailleurs, Nous tenons à remercier également **Monsieur Harek Yahia**, professeur de l'université de Tlemcen pour nous avoir accueillis dans le laboratoire de chimie analytique et d'électrochimie, ainsi que pour la réalisation de la partie pratique.

Un grand merci à **Melle 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 qui nous a prodiguées sans parcimonie tout au long de ce travail, conseils, aide, soutien et encouragements.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à notre famille, nos proches et amis qui nous ont toujours encouragés au cours de la réalisation de ce mémoire.

Nous tenons également à remercier tous ceux et celles qui nous ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail et soutenus dans les moments difficiles.

**Merci à tous et à toutes !**



## Dédicace

*A mes très chers parents : ABDE SALAM et MEKBOUL RACHIDA*

Aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte. Je mets entre vos mains, le fruit de longues années d'études, de longs jours d'apprentissage. Vos soins, vos sacrifices et votre soutien permanent m'ont permis d'avancer et d'en arriver là.

Chaque ligne de cette mémoire chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents.

Je prie Dieu de vous protéger de vous procurez santé, bonheur, et longue vie *INCHAA ALLAH*. J'espère avoir exaucé vos vœux.

A mes chers frères et à mes chères sœurs **ASMA, MOHAMMED, NORA, IMANE, OUSSAMA.**

À mon binôme **AMIRA** merci pour son soutien et son amitié.

À mes chers amis : **SALIMA, YASMINE, INSAF, MERYEM, OUMIAMA, IKRAM.**

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

**BOUCHRA**

## Dédicace

Je dédie ce mémoire

**À ma très chère mère**

La lumière de mes jours, la flamme de mon cœur, pour ton amour, ta tendresse et tes prières  
tout au long de mes études.

**À mon très cher père.**

Ma source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir.

À mon frère : **Yasser**, mes grands-parents, mon oncle, mes tentes et mon médecin **Dr Touaoula** et **Soumia** et pour leur encouragement permanent qui me donne l'envie d'aller en  
avant.

À mon binôme **Bouchra** merci pour son soutien et son amitié.

À mes chers amis : **Romaissa, Insaf, Chams**, aucun mot ne pourra décrire vos dévouements  
et à qui je souhaite plus de succès.

À tous ceux que j'aime, mes professeurs et mes collègues que ce travail soit  
l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible.

**Merci d'être toujours là pour moi.**

**AMIRA**

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> L'appareil microonde de type analytikjena.....	20
<b>Figure 2 :</b> Histogramme des fréquences de sexe pour les cas et les témoins.....	25
<b>Figure 3 :</b> Histogramme des différentes classes d'IMC chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins.....	26
<b>Figure 4 :</b> Histogramme des niveaux d'instruction chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins.....	27
<b>Figure 5 :</b> Histogramme des situations familiales chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins.....	28
<b>Figure 6 :</b> Histogramme des activités professionnelles chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins.....	28
<b>Figure 7 :</b> Histogramme les groupes sanguins chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins.....	29
<b>Figure 8 :</b> Histogramme des antécédents personnels chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins.....	31
<b>Figure 9 :</b> Histogramme des traitements des cas atteints des troubles bipolaires.....	33

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Programme de minéralisation du plasma par le four microonde.....	20
<b>Tableau 2 :</b> Caractéristiques anthropométriques et sociodémographiques.....	24
<b>Tableau 3 :</b> le groupe sanguin chez les cas et les témoins.....	32
<b>Tableau 4 :</b> les antécédents familiaux en trouble psychiatriques.....	30
<b>Tableau 5 :</b> Les antécédents personnels.....	30
<b>Tableau 6 :</b> La consanguinité chez les cas et les témoins.....	31
<b>Tableau 7 :</b> Caractéristique médicale de la population.....	32
<b>Tableau 8 :</b> Traitements des sujets atteints des troubles bipolaires.....	32
<b>Tableau 9 :</b> le taux de zinc et cuivre et ratio chez les cas et les témoins.....	33

## Liste d'abréviation

**TB** : Trouble Bipolaire

**NOS** : Not otherwise specified

**OMS** : l'organisation mondiale de la santé

**COX** : Cytochrome C-oxydase

**COX 17** : Cytochrome C-oxydase copper chaperone

**Cp** : Céruloplasmine

**CTR1** : Copper transporter 1

**Cu (I)** : Cuivre monovalent

**Cu (II)** : Cuivre bivalent

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

## Table des matières

Résumé .....	I
Remerciements .....	III
Liste des figures.....	VI
Liste des tableaux.....	VII
Liste des abréviations.....	VIII

### Première partie

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

### Deuxième partie

#### Matériel et méthode

1- Type et intérêt d'étude .....	18
2- Population étudiée.....	18
3- Echantillonnage et Recueil d'informations .....	18
4- Prélèvements sanguins et préparation des échantillons.....	18
5- Détermination du taux du zinc et cuivre.....	19
5-1- Digestion des échantillons.....	19
5-1-1- Les réactifs utilisés.....	19
5-1-2- Eliminations des contaminants.....	19
5-1-3- Minéralisation des échantillons.....	19
5-1-4- Préparation des échantillons.....	19
5-1-5- Appareillage .....	20
5-2- Analyse.....	21
5-2-1- Méthode d'analyse .....	21
5-2-2- Principe de la voltampérométrie .....	21
5-2-3- Appareillage utilisée.....	21
10-Analyse statistique.....	22

## Résultat et interprétation

1. Caractéristique de la population étudiée.....	24
1.1. L'age.....	25
1.2. Le sexe.....	25
1.3. L'IMC.....	26
1.4. Niveau d'instruction.....	27
1.5. Situation familiaux.....	27
1.6. Activité professionnelle.....	28
1.7. Le groupe sanguin.....	29
2. les antécédents .....	29
2.1. Les antécédents psychiatriques familiaux.....	29
2.2. Les antécédents personnels.....	30
2.3. La consanguinité.....	31
3. Caractéristique médicale de la population.....	32
4. Traitements .....	32
5. Le taux de zinc et cuivre.....	33
<b>Discussion.....</b>	<b>36</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>40</b>
<b>Référence.....</b>	<b>41</b>

## Annexes

# **Introduction générale**

L'origine des troubles bipolaires semble remonter à la médecine grecque 400 ans avant JC, Hippocrate décrivait déjà avec précision les termes de manie et de mélancolie. (**Angst et Marneros, 2001**).

Au XVIIIe siècle, Le médecin Anglais T. Willis parlait de l'alternance manie/mélancolie pouvant se succéder de manière répétée (**Goodwin et Jamison, 2009**). Les liens entre ces deux entités qui sont restées jusqu'au là séparées ne seront établis qu'à la 2ème moitié du XIXe siècle par les auteurs français Falret et Baillarger. En effet, Falret parle en 1854 de la « folie circulaire » où le patient vit une alternance des phases d'excitation et d'inhibition avec l'existence des intervalles libres durant lesquelles le sujet reste asymptomatique (**Bourgeois, 2000**). A la même époque, Baillarger décrit la « folie à double forme » constituée par la succession d'épisodes biphasiques maniaques et mélancoliques (**Bourgeois, 2000**).

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

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, il 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**).

Les patients atteints du trouble bipolaire présentent des fluctuations marquées de l'humeur de manière récurrente. Les caractéristiques des accès et leur évolution dans le temps permet de distinguer plusieurs formes cliniques. Cette pathologie est en effet extrêmement hétérogène, cependant chaque patient présente ses propres symptômes qui dans la majeure partie des cas se répéteront à l'identique. De ce fait, on distingue deux types principaux de troubles bipolaires : le trouble bipolaire I et le trouble bipolaire II (**Henry et Gay, 2004**).

Le trouble bipolaire de type I, il est le plus typique, il est caractérisé par un ou plusieurs épisodes maniaques ou mixtes habituellement accompagnés d'épisodes dépressifs majeurs (le trouble sera qualifié de bipolaire I même en absence d'épisode dépressif) (**Henry et Gay, 2004**).

Le diagnostic du trouble bipolaire II. Le diagnostic est posé lors de l'association d'au moins un épisode dépressif majeur et d'un épisode d'hypomanie. Bien que l'hypomanie corresponde à une forme moins sévère de la manie, la forme bipolaire de type II n'en reste pas moins invalidante et le taux de mortalité de ces patients est tout aussi important (**Henry et Gay, 2004**).

Citons également le trouble bipolaire de type III pour lequel il n'existe pas de consensus de définition. Pour certains auteurs, il s'agit de troubles associant des dépressions récurrentes et des antécédents familiaux de troubles bipolaires ou bien, des dépressions survenant chez des patients présentant un tempérament de base particulier de type hyperthymique ou cyclothymique ou encore, de patients qui ont présenté au moins une perturbation de l'humeur induit par un antidépresseur (**Henry et Gay, 2004**).

En épidémiologie, la prévalence des différents types de trouble bipolaire est :

Pour le trouble bipolaire de type I (présence d'au moins un épisode maniaque ou mixte), la prévalence se situe autour de 0,6 % (**Favre-Bonté, 2014**).

Alors que, le trouble bipolaire de type II (présence d'au moins un épisode hypomaniaque associé à au moins un épisode dépressif majeur), présente une prévalence de l'ordre de 0,4 % (**Favre-Bonté, 2014**).

Tandis que, les formes sub-syndromiques, 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 (**Favre-Bonté, 2014**).

Actuellement, les classifications psychiatriques adoptées à l'échelle Internationale notamment la CIM-10 (dixième version de la classification internationale des maladies, 1992) (**Organisation Mondiale de la Santé, 1992**) ainsi que le DSM IV (4 version du diagnostic and statistical manuel of mental disorders, 1996) (**American Psychiatric Association, 1996**)

tendent à rapprocher les systèmes nosologiques à travers le monde malgré les divergences, et fournissent des critères de diagnostic du spectre bipolaire.

Si le diagnostic de TB peut être évident chez certains patients, il n'est pas toujours le cas pour d'autres. 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 sub-syndromiques.

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

Aucun biomarqueur n'est approuvé pour le diagnostic du trouble bipolaire, ce dernier se fonde uniquement sur des critères cliniques (**Grande et al., 2016**). Le diagnostic de trouble bipolaire peut être facilité par la passation de questionnaires tels que Mood Disorder Questionnaire (MDQ) de Hirschfeld et col. l'indice de bipolaire de Sachs ou le questionnaire d'Hypomanie de Angst (HCL) (**Gay et al., 2013**).

Malheureusement, cette maladie est encore diagnostiquée tardivement à l'heure actuelle avec un retard de 5 à 10 ans en moyenne. Il existe de longs délais entre l'apparition des premiers symptômes de la maladie, le diagnostic de trouble bipolaire et la mise en place d'un traitement (**Berk et al., 2007**). Ces difficultés diagnostique seraient liée à une mauvaise reconnaissance des symptômes hypo/maniaque par le patient, d'autant qu'ils sont fréquemment vécus positivement. L'errance diagnostique pourrait également être liée à un manque de formation des professionnels de santé quant au trouble bipolaire (**Azorin, 2011**).

Or une intervention précoce permettrait une amélioration du pronostic avec une prise en charge adaptée dès les premiers symptômes (**Conus et al., 2008**).

L'étiopathologie exacte des troubles bipolaires n'est pas encore totalement établie. Cependant l'impact de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux est réel et démontre.

En général, les données sur le rôle des facteurs environnementaux dans les TB sont limitées, bien que plusieurs facteurs environnementaux aient été identifiés. Par exemple, les facteurs de risque périnataux tels que l'accouchement par césarienne (**Chudal et al., 2014**) l'infection grippale maternelle (**Parboosing et al., 2013**), le tabagisme maternel pendant la

grossesse (**Talati et al., 2013**) et l'âge paternel élevé (**Frans et al., 2008**) ont été impliqués dans l'augmentation du risque de troubles bipolaires. Les événements de la vie, en particulier les événements indésirables de l'enfance, ont été classiquement décrits comme des facteurs de risque de troubles bipolaires ainsi que comme des prédicateurs d'un accident vasculaire cérébral plus torpide (**Bortolato et al., 2017 ; Jiménez et al., 2017**). L'abus de drogue a le même rôle. En effet, la consommation de cannabis ou d'autres drogues pendant l'adolescence pourrait conduire à l'apparition précoce de troubles bipolaires et à une évolution plus sévère (**Tohen et al., 1998**).

D'autres hypothèses de causalité des troubles bipolaires sont établies. Elles sont encore au stade de suppositions mais elles sont de plus en plus nombreuses et convergentes.

Tous d'abord, les apports de la génétique dans les troubles bipolaires ont été majeurs. Ils ont révélé une grande hétérogénéité génétique. De nombreux travaux de recherche ont démontré l'existence d'une forte vulnérabilité génétique chez les patients atteints de bipolarité notamment des altérations sur les chromosomes 9, 10, 13, 14 et 22 (**Simon, 2020**).

Le risque de développer un trouble bipolaire chez une personne donnée est multiplié par 5 à 10 lorsqu'un parent du premier degré est atteint. De même, le risque est plus élevé chez des jumeaux identiques (40 à 70 % de concordance) que pour des faux-jumeaux. Ces affirmations viennent de conforter l'idée d'une transmission partiellement génétique du trouble bipolaire et infirme l'hypothèse d'un gène unique à transmission simple. Les études sur les jumeaux permettent donc d'estimer qu'environ 60 % de la maladie peut être expliquée par les gènes et les 40 % restants sont liés aux facteurs environnementaux (**Simon, 2020**).

Lors des études sur le génome de personne bipolaire, les recherches ont rapporté deux types de variations génétiques :

Premièrement, des variations fréquentes dans la population normale mais qui sont plus fréquentes chez les bipolaires. C'est l'accumulation de ces variations génétiques qui augmentent le risque de provoquer un trouble bipolaire (risque polygénique) (**Simon, 2020**).

Deuxièmement, des variations génétiques rares ou uniques dans certains cas. Ces variations génétiques ont un impact fort sur la maladie et permettent de comprendre la physiopathologie et les troubles spécifiques propres à un malade. Ces variations sont retrouvées chez très peu de patients bipolaires mais permettent d'envisager des traitements

spécifiques à des déficits observés et ainsi traiter de façon personnalisée la maladie (**Simon, 2020**).

Il est donc admis que plusieurs gènes de vulnérabilité interviennent et définissent le trouble bipolaire comme une maladie à hérédité complexe. Ces conditions génétiques ne constituent qu'un état de fragilité dans lequel un sujet a un plus grand risque de développer la pathologie que celui qui ne les possède pas. Ces prédispositions génétiques ne sont en aucun cas une fatalité (**Simon, 2020**).

Ensuite, les découvertes d'anomalies cérébrales ont amené à développer la théorie d'une fragilité neurologique qui existerait dès les phases précoces du développement, issues de l'hérédité ou d'anomalies du développement neurologique. Parmi ces altérations neurologiques, il a été remarqué l'existence d'une hyperintensité de la substance blanche dans les régions périventriculaires et sous corticales profondes (**Simon, 2020**), un élargissement modéré des ventricules cérébraux (surtout ventricule latéral droit), altération de la substance blanche et grise dans les régions frontale, cingulaire et temporale (**Simon, 2020**) et des changements de volume des structures sous-corticales (amygdales, thalamus, ganglions de la base) (**Simon, 2020**).

L'ensemble des résultats de ces études tend à prouver un tropisme non symétrique des anomalies cérébrales touchant particulièrement les régions frontales et sous corticales qui sont des zones impliquées dans le traitement des émotions (**Simon, 2020**).

Encore, lors de la mise en place des traitements, l'efficacité du lithium et d'autres principes actifs laissent penser que des anomalies biochimiques au niveau de plusieurs neurotransmetteurs pourraient être associées au trouble bipolaire. De par leur mécanisme d'action, certaines thérapies médicamenteuses prouvent indirectement la collaboration entre les neurotransmetteurs et les accès de la maladie (**Simon, 2020**).

Par exemple, la dopamine sécrétée par l'hypothalamus a pour effet de moduler l'humeur et joue un rôle central dans la dépendance. L'acétylcholine est impliquée dans l'éveil, l'attention, la colère mais aussi la sexualité. L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est un neurotransmetteur inhibiteur qui contribue à la régulation de l'anxiété. La noradrénaline est un neurotransmetteur important dans l'attention et les émotions. Il y a également la sérotonine qui intervient entre autres dans l'humeur (**Kaladjian et al., 2006**).

Nombreux sont les médicaments qui stimulent/inhibent les mêmes récepteurs que ces neurohormones dans la prise en charge des troubles bipolaires, ce qui affirme l'hypothèse de l'existence d'une altération neurobiologique dans les troubles bipolaires et par extension la possibilité de jouer sur l'activité de ces différents neurotransmetteurs dans la prise en charge médicamenteuse (**Simon, 2020**).

De plus, une augmentation de la sécrétion du cortisol a été recensée dans certaines dépressions périodiques. Par ailleurs, dans la liste des effets secondaires des corticothérapies sont recensés des troubles psychiques d'apparence maniaque ou dépressive (corticoïdes ou assimilés). Bien que ces effets indésirables soient retrouvés chez une minorité de patients, cela pourrait participer à l'apparition de la maladie (**Simon, 2020**).

Les manifestations cliniques du TB sont nombreuses, complexes et peuvent changer considérablement au fil du temps, ce qui rend leur traitement clinique particulièrement difficile. Lors des accès aigus, l'objectifs du traitement est donc de :

Réduire la sévérité des symptômes, les troubles psychos comportementaux, le risque suicidaire, et de protéger le patient, ses proches et ses biens.

Par la suite le traitement s'attache à stabiliser l'humeur, prévenir les rechutes, dépister et traiter les comorbidités psychiatriques et médicales, aider le patient à prendre conscience de sa pathologie et d'accepter son traitement, et tenter de préserver au maximum le niveau de fonctionnement social et professionnel, et la vie affective et relationnelle du patient (**Lhsane, 2010**).

Plusieurs traitements sont utilisés pour traiter la bipolarité. Les experts classent les traitements anti-maniaques selon une hiérarchie (**Hantouche et Akiskal, 2004**) :

Traitements dits « primaires » représentés par les thymorégulateurs, et les traitements « secondaires » ou adjuvants, comme les neuroleptiques, les antidépresseurs, les anxiolytiques et les hypnotiques (**Hantouche et Akiskal, 2004**). A noter que lors de la prise en charge initiale, il est recommandé de faire un bilan initial (**Henry, 2008**).

Les thymorégulateurs encore dits « stabilisateurs de l'humeur » constituent la pierre angulaire du traitement anti-bipolaire ; ils se distinguent des autres molécules par leur pouvoir d'agir sur un pôle du trouble maniaque /dépressif, sans aggraver ou induire le virage vers le pôle opposé, réduire l'instabilité persistante de l'humeur, prévenir les nouveaux

épisodes maniaques et/ou dépressifs. Les thymorégulateurs prescrits en première intention sont : le lithium (Li), le valproate (valpromide et divalproate ou DVP) et la carbamazépine (CBZ) **(Hantouche et Akiskal, 2004)**.

En raison des troubles de comportement qui accompagnent souvent les épisodes de manie telle que l'agitation et l'agressivité, le recours aux neuroleptiques est nécessaire surtout dans les premières semaines du traitement. Les NLA sont actuellement préférés en première intention vue leurs effets secondaires moindres, et leur meilleure tolérance neurologique comparés aux NLC ce qui améliore la compliance au traitement **(Vacheron et al.,2004)**.

Lors d'épisodes dépressifs, le recours aux antidépresseurs peut être nécessaire, le plus souvent en association avec les thymorégulateurs **(Lhsane, 2010)**.

Pour diminuer l'angoisse, séder l'agitation et favoriser le sommeil, les anxiolytiques (benzodiazépines) et les hypnotiques peuvent être prescrits, mais sur une période la plus courte possible, surtout pour les benzodiazépines en raison du risque de dépendance **(Meynard, 2008)**.

Le recours à la sismothérapie peut se montrer, dans certains cas, très précieuse voir vitale. Son usage se justifie lors : de troubles dépressifs sévères et/ou réfractaires aux thérapeutiques ; - d'un état catatonique ; - d'un épisode maniaque sévère et prolongé ; - ou de contre-indication aux autres traitements, en l'occurrence lors d'une grossesse **(Lhsane, 2010)**.

Les dernières décennies ont apporté des avancées majeures dans le traitement de la manie, de la dépression et de la réduction à long terme du risque de récurrences, en particulier la manie chez les patients bipolaires. Néanmoins, des problèmes majeurs persistent toujours. Ceci nous mènes à pousser encore une fois les recherches dans la physiopathologie exacte du trouble bipolaire vers d'autre piste qui contribueront au développement de ce trouble.

Il est bien établi que les macro et oligoéléments jouent un double rôle dans le système biologique par leur interaction avec les biomolécules. Ils régulent un certain nombre de réactions métaboliques cellulaires, tandis que quelques-uns d'entre eux agissent comme agents étiologiques dans de nombreux troubles neurologiques induits. **(Strong, 1994 ; Garruto, 1993)**. De nombreuses études ont été menées dans le monde pour comprendre les rôles des macromolécules et des oligo-éléments dans la génération du trouble bipolaire, Des éléments comme le zinc (Zn) et le cuivre (Cu) sont des oligo-éléments essentiels qui jouent

un rôle important dans de nombreux processus physiologiques nécessaires à la vie et au développement normal (**Mehri et Marjan, 2013**)

Décrit depuis le XVIème siècle. Mais la connaissance modern de zinc est attribuée au chimiste allemand Andréas Marggaf qui a pu l'isole en 1746. D'ailleurs le mot « zinc » vient de l'Allemand « zinke » qui signifie pointe acérée ou dent, du fait de la forme de certaines particules du zinc (**Théophraste, 1541**).

Le zinc est un oligoélément le plus abondant dans l'organisme, avec une concentration de 20 à 30 mg /kg de poids corporel, Il intervenant dans de nombreuses fonctions physiologiques. Le corps humain contient environ 2,5g dont 30% dans l'os et 60% dans les muscles. Les tissus les plus riches en zinc sont la prostate, les cheveux et l'œil (**Kirchgesner et al., 1994**).

En général, l'organisme absorbe de 15 % à 40 % du zinc présent dans les aliments. On retrouve le zinc dans des produits d'origine végétale et animale, mais en plus grande quantité et globalement mieux assimilé dans les produits d'origine animale. La viande de bœuf et d'agneau peut en contenir de 20 à 60 µg/g, et le poisson et les fruits de mer en contiennent généralement plus de 15 µg/g (**Underwood, 1971**), dans les légumineuses, il y en a de 15 à 50 µg/g Les feuilles des légumes et les fruits sont de médiocres sources en zinc alimentaire car ils contiennent en générale moins de 2 µg/g a l'état frais (**Schroeder, 1971**).

La biodisponibilité du zinc est souvent 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 phytates qui diminuent son absorption, ou avec le thé, les fructo-oligosaccharides qui la favorisent (**Roussel et al., 2009**).

Le zinc est l'élément trace de l'organisme le plus abondant après le fer. L'élément central de la régulation homéostatique du zinc se situe donc au niveau du système digestif, avec principalement l'intestin grêle, le foie et le pancréas (**Krebs, 2000**).

Le métabolisme du zinc passe généralement par trois étapes. Tous d'abord, le zinc est absorbé essentiellement au niveau de la bordure en brosse du jéjunum (bien que cette localisation demeure controversée), tant par voie active que par diffusion (**Camara et Amaro, 2003**). La voie d'absorption active est saturable aux fortes concentrations en zinc dans la lumière intestinale. La seconde voie d'absorption est un passage non saturable, qui

dépend du gradient de la concentration du zinc. L'absorption active du zinc serait réalisée par le biais d'un transporteur de cations divalents au niveau de la bordure en brosse. Il y aurait donc une compétition entre les différents cations, ce qui expliquerait que la présence de calcium, fer, cuivre, magnésium ou manganèse inhibe l'absorption du zinc (**Camara et Amaro, 2003**).

Ensuite, une partie du zinc est utilisée par la cellule intestinale et la partie non utilisée in situ est, soit excrétée par la membrane basolatérale, soit fixée sur des protéines de petit poids moléculaire, les métallothionéines, qui jouent un rôle régulateur en modifiant la vitesse d'excrétion du zinc (**Arnaud, 1995**). Le transport plasmatique du zinc est assuré par plusieurs vecteurs. La sérualbumine transporte environ 60 à 65% du zinc sérique total. L' $\alpha$ -2 macroglobuline fixe environ 20% du zinc et cette fraction est peu affectée par les variations de concentrations en zinc sérique total et est peu disponible pour les tissus. Enfin, environ 12% du zinc serait lié à la transferrine de façon très labile, d'où une très grande disponibilité de ce métal pour les tissus demandeurs de zinc (**Arnaud, 1995**).

L'élimination du zinc, est principalement fécale (70 à 80 %), la voie fécale est prépondérante dans les conditions physiologiques. Le zinc fécal (environ 10 mg/j) correspond au zinc non absorbé (67%) des aliments et au zinc endogène (33%). L'excrétion fécale participe de façon importante à la régulation de l'homéostasie zincique. L'élimination rénale ne représente qu'environ 5% des apports quotidiens normaux (**Arnaud, 1995**). Le zinc filtré au niveau glomérulaire (2 mg/j) est réabsorbé au niveau du tubule distal et réexcrété au niveau proximal. Les métallothionéines rénales participent au mécanisme de défense contre les fuites du zinc dans les urines. Les autres fluides corporels (sueur, desquamation, sperme, lait) sont également des voies importantes d'élimination du zinc (**Arnaud, 1995**).

Dans l'organisme, le Zinc participe à nombreuses voies métabolique. Il agit sur le métabolisme des hormones au niveau de la sécrétion, l'activité, et site de la fixation tissulaire. Il peut être un cofacteur des enzymes qui participent dans la synthèse des certain hormones (comme : la 5 $\alpha$  réductase). En outre, il peut stabiliser aussi la structure tertiaire d'hormones peptidiques pour conférer une forme active (exemple : insuline). Encore, il est nécessaire à l'action de certain récepteurs membranaires. (**Favier, 1992**).

De plus, Le zinc joue un rôle important dans la stabilité et la fonction génétique (**PRASAD, 1991**). Ce métal agit sur le métabolisme des acides nucléiques par l'intermédiaire des enzymes avec lesquelles il agit comme cofacteur : ADN ou ARN polymérase, ARNt synthétase, transcriptase inverse, thymidine kinase. En l'absence du zinc, la molécule a perdu sa capacité à se lier à l'ADN. Le zinc est nécessaire pour la forme active de nombreux facteurs de transcription. Les doigts du zinc ce sont des petites particules riches en zinc. Ils vont reconnaître des régions spécifiques du promoteur, ces régions constituent l'une des principales structures de liaison à l'ADN. L'atome de soufre de la cystéine et l'azote de l'histidine se combinent avec l'atome de zinc pour former un complexe. Cette complexation entraîne le repliement de la chaîne peptidique, nécessaire à la reconnaissance de l'ADN. (**Welleneuther et al., 2009**).

Dans le cerveau, le zinc contribue à la structure et participe au bon fonctionnement cérébral (**Bahatnagar et al., 2001**). Environ 90% du zinc présent dans le cerveau est lié à des métalloprotéines. On le retrouve dans le cortex cérébral, dans les vésicules pré-synaptiques des neurones glutaminergiques. Le mécanisme d'action n'est pas clair, mais il peut agir comme neurotransmetteur et neuro-modulateur des récepteurs glutaminergiques et qui ont un effet sur l'humeur (**Levenson, 2006**).

La diminution de l'activité 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 l'altération de la fonction cérébrales (**Frederickon et al., 2000**).

Les carences sont fréquentes chez l'homme même dans les pays avec meilleure qualité de vie, les symptômes généraux d'une carence en zinc chez l'homme comprennent un retard de croissance et une défaillance de nombreuses glandes, y compris les gonades mâles et la glande thyroïde, une perte d'appétit, une diminution de la fonction immunitaire et de l'odorat, une perte de cheveux, une diarrhée et une maturité sexuelle retardée. (**Maret, 2006**)

De l'autre côté, les recherches ce sont accentuées sur le cuivre. Le cuivre vient du grec Kupros qui signifie Chypre. Il a été exploité dès l'Antiquité. Il est connu, extrait et utilisé par les humains depuis plus de 5 000 ans.

Le cuivre (Cu) est un élément chimique de numéro atomique  $Z=29$ , Reconnu dès 1973 par l'OMS comme oligo-élément essentiel. C'est un micronutriment faisant partie des douze

métaux lourds indispensables aux fonctions biologiques normales (**Coxd, 1999**). Après le fer et le zinc, le cuivre est le troisième élément trace le plus abondant dans le corps humain.

En biologie le Cu est un cation divalent lié à des acides aminés ou à des protéines dans l'organisme (par exemple : albumine du sang,) (**Berthélémy, 2008**).

Le cuivre est impliqué dans de nombreuses réactions métaboliques (**Quesada, 2019**). C'est un cofacteur spécifique pour de nombreuses enzymes et métalloprotéines structurales (**Bendada et Boulakradeche, 2011**).

L'organisation mondiale de la santé a recommandé un apport quotidien de 30 µg/kg par jour pour les hommes adulte et 80 µg/kg par jour pour les nourrissons (**OMS, 1973**).

L'alimentation est la source principale du cuivre. Les aliments les plus riches en cuivre sont le foie, les crustacés (huîtres, homards, écrevisses), les coquillages, le chocolat et les noix (**Schroeder, 1966 ; Linder, 1996**).

Afin de mieux comprendre le métabolisme du cuivre chez l'homme, il est d'abord nécessaire de comprendre plusieurs agents clés de son métabolisme.

Tous d'abord, L'ATP7A et l'ATP7B sont des protéines transporteuses du cuivre appartenant à la famille des ATPases de type P (**Lutsenko et al., 2007**). Elles participent à la régulation de la distribution cellulaire du cuivre. Ces deux Cu-ATPases sont exprimées dans de nombreux tissus comme le cerveau, l'intestin, le rein, le placenta, la glande mammaire, l'œil et le poumon (**Trocello et al., 2010**). Elles jouent un rôle essentiel dans le développement du système nerveux, la fonction hépatique, la formation du tissu conjonctif et de nombreux autres processus physiologiques. Elles interviennent également dans le transport transmembranaire du cuivre au niveau de l'appareil de Golgi et assurent son passage dans le système sécrétoire. Ces ATPases présentent des spécificités selon les tissus. Quelques organes expriment préférentiellement une seule Cu-ATPase, comme la glande surrénale pour l'ATP7A et l'hépatocyte pour l'ATP7B. Dans d'autres tissus, les deux ATPases s'expriment, mais différemment. Ainsi, dans les cellules épithéliales intestinales où les deux Cu-ATPases sont exprimées, l'ATP7B ne compense pas le défaut de la fonction de l'ATP7A (**Barnes et al., 2005**).

Ensuite, la céruloplasmine qui est une -2 glycoprotéine, transporte plus de 95 % du cuivre circulant. Cette protéine peut incorporer six atomes de cuivre, formant alors l'holocéruloplasmine. Sa fonction essentielle est une activité ferroxidasique, mobilisant et

transférant le fer stocké dans les tissus à la transferrine. L'absence de cuivre va entraîner la synthèse d'une apoprotéine dépourvue d'activité ferroxidasique, l'apocéruloplasmine (**Harris et al., 1998**). Cette apoprotéine est rapidement dégradée. Le gène de la céruloplasmine est localisé sur le chromosome 3, en 3q23-q24. Il comporte 20 exons. Plus de 30 mutations ont été répertoriées. Le taux de la céruloplasminémie peut être physiologiquement abaissé durant l'enfance, avant trois ans.

Entre 40 et 60 % du cuivre alimentaire sont absorbés par la partie proximale du tube digestif (estomac et duodénum) (**Mercer, 2001**).

Dans l'entérocyte, le cuivre est soit complexé à la métallothionéine, soit lié à des acides aminés. La métallothionéine joue un grand rôle dans l'homéostasie du cuivre en régulant son passage à travers la paroi intestinale (**Elkoubi, 1989**). En cas d'excès du cuivre, elle accroît son élimination dans les fèces lors de la desquamation de la muqueuse. (**El-Youssef, 2003**).

La barrière intestinale franchie, le cuivre est excrété via un transport passif (la protéine ATP7A ou protéine de Menkes), dans la circulation portale, lié à l'albumine et à des acides aminés.

Dans l'hépatocyte, il est incorporé à l'apocéruloplasmine au niveau de l'appareil de Golgi, et forme la céruloplasmine (ou holocéruloplasmine) (**Misrahi, 1997**). L'incorporation du cuivre à l'apocéruloplasmine dépend de l'action d'une protéine ATPase de type P, localisée dans le trans Golgi et appelée ATP7B.

Le cuivre lié à la céruloplasmine est dit "non échangeable". Il est alors transporté, très fortement lié, jusqu'aux cellules des tissus périphériques pour qu'il puisse remplir son rôle de co-facteur enzymatique (**El-Youssef, 2003**).

La principale voie d'excrétion du cuivre est biliaire (25pmol/jour). Le cuivre biliaire n'est pas ré-absorbable. Il est éliminé directement dans les selles (**Schilsky, 1996**).

La protéine ATP7B joue là encore un rôle majeur en permettant l'acheminement du cuivre vers la bile. En effet, quand les concentrations de cuivre s'élèvent, la protéine migre du réseau trans golgien vers un compartiment cytoplasmique à proximité de la membrane canaliculaire où elle libère le cuivre. Une faible partie du Cu est filtrée par les glomérules rénaux, la cuprurie physiologique atteint 2µmol/jour, soit 1 à 2 % du cuivre absorbé. Une très faible quantité est enfin éliminée par voie sudorale.

Le cuivre (Cu) est un oligo-élément essentiel à tous les organismes vivants. Dans de nombreuses réactions enzymatiques, il est courant d'observer les constants allers-retours de cet ion métallique de l'état oxydé ( $\text{Cu}^{2+}$ ) à l'état réduit ( $\text{Cu}^{1+}$ ). Cette propriété du cuivre en fait un excellent cofacteur. Le cuivre loge au cœur du site catalytique de beaucoup d'enzymes essentiels pour les cellules. Des activités cellulaires comme la respiration, le transport du fer et la protection contre le stress oxydatif sont dépendants d'un apport adéquat en cuivre (**Madsen et al., 2007**).

Le cerveau est le deuxième organe, après le foie, qui accumule la plus grande quantité de cuivre (**Bush, 2000**).

Au cours des 30 dernières années, on s'est intéressé de plus en plus à la participation du cuivre au fonctionnement et à la physiopathologie du cerveau (**Gromadzka et al., 2020**).

Bien que le rôle que joue le cuivre dans le cerveau ne soit pas encore entièrement élucidé, certains progrès ont été réalisés à ce sujet. Il a été démontré que le cuivre est important dans de nombreux processus physiologiques du cerveau, à savoir :

Le développement du système nerveux central (SNC), des quantités infimes de cuivre sont nécessaires à l'exécution des fonctions nécessaires au bon développement du cerveau.

Le Fonctionnement du site actif de nombreuses enzymes, dont la dopamine  $\beta$ -hydroxylase-like monooxygénase, impliquée dans la production de la norépinéphrine.

L'activité mitochondriale - l'oxydation mitochondriale du cytochrome est un complexe enzymatique contenant du cuivre.

La biosynthèse des neurotransmetteurs, les amines oxydases contenant du cuivre catalysent la désamination oxydative des amines primaires en aldéhydes, et la tyrosinase oxyde la tyrosine et la dopamine, participant à la formation de la mélanine.

La défense contre le stress oxydatif. Le cuivre agit en tant que cofacteur d'enzymes ayant une activité oxydoréductase, y compris le superoxyde dismutase à Cu/Zn. Cu-Zn SOD, qui catalyse le processus de dismutation des radicaux superoxydes en oxygène et en peroxyde d'hydrogène.

La modulation des récepteurs des acides aminés et des récepteurs des purines.

La transmission synaptique. Le cuivre est situé au niveau des terminaisons synaptiques et peut être libéré par la dépolarisation. Il a été démontré que le contrôle de la libération du cuivre dans la synapse est essentiel pour moduler la transmission synaptique. Au niveau des synapses, Il est contrôlé par l'ATP7A. Le cuivre peut jouer un rôle protecteur contre l'excitotoxicité médiée par le N-méthyl-D-aspartate (NMDA) en exerçant un effet inhibiteur sur le récepteur de l'acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolpropionique (AMPA). Le cuivre peut également contrôler la transmission synaptique et la signalisation associée en modulant la liaison du  $\text{Ca}^{2+}$  ou du zinc et en régulant l'expression de la métallothionéine (MT).

La signalisation redox : on pense que le pool de cuivre labile est associé à la signalisation redox. Le cuivre labile a été trouvé dans le soma des granules cérébelleux et dans les neurones pyramidaux du cortex cérébral, en plus des neuropiliers. (**Gromadzka et al., 2020**).

Un déficit acquis en cuivre se manifeste essentiellement par des symptômes neurologiques (**Madsen, 2007**). L'origine du déficit doit être recherchée.

Origine médicamenteuse, liée à un traitement par des sels de zinc perturbant l'absorption du cuivre (**Hadera, 2003**).

Malabsorption, liée à une chirurgie digestive antérieure ou à une pathologie digestive comme la maladie cœliaque, la maladie de Biermer ou une maladie inflammatoire digestive (**Evertt et al., 2006**). Des signes biologiques sont parfois observés, principalement une anémie normo- ou macrocytaire, une leucopénie et une thrombopénie. Le déficit peut être associé à d'autres carences comme la vitamine B12 (**Tan et al., 2006**). Sur le plan neurologique le tableau clinique le plus souvent rapporté est celui d'une myélonéuropathie, semblable à une carence en vitamine B12.

Les oligo-éléments, comme le zinc et le cuivre, et leur rôle dans l'organisme humain ont été étudiés depuis plusieurs décennies (**Schlegel, 2001 ; Mlyniec, 2014**). Leur rôle est essentiel dans de nombreux processus physiologiques qui sont nécessaires à la vie et au développement normal. La perturbation de la concentration ou du métabolisme du zinc et du

cuiivre peut conduire au développement de graves perturbations ou troubles métaboliques, y compris des troubles psychiatriques (**Naylor, 1985 ; Frederickson, 1989**).

Des études récentes ont suggéré que des niveaux anormaux de microéléments pourraient contribuer à la dépression (**Szkup et al., 2017**). Des études ont démontré que les niveaux anormaux de peuvent être associés à des symptômes de dépression (**Ni et al., 2018**). Le cuiivre est impliqué dans la régulation du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et Récepteurs de l'acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4isoxazole-propionique (AMPA) (**Huang et al., 2018**). Une activation excessive du récepteur NMDA extra-synaptique a été associée à une toxicité neuronale, entraînant des dommages neuronaux (**Zhou et al., 2015**). De plus, le zinc a été attribué à des conditions métaboliques neuronales (**Bitanhirwe et Cunningham, 2009**). Il a été démontré que le zinc joue un rôle essentiel dans la régulation fonction cellulaire et neuromodulation (**Whittle et al., 2009**). Des études ont montré qu'une carence en zinc peut contribuer à un comportement de type dépressif en influençant les neurones transmission du signal (**Mlyniec, 2015**). Par conséquent, des niveaux élevés de cuiivre et de zinc inférieurs peut affecter de manière significative le processus biochimique neuronal.

Des études antérieures ont démontré que le métabolisme du cuiivre et du zinc sont associés au développement d'un trouble dépressif majeur (TDM). Les niveaux de cuiivre et de zinc peuvent être liés à la neurotransmission et à la biochimie métabolisme dans le cerveau des patients atteints de TDM, en particulier dans le cortex préfrontal (PFC) et noyau lentiforme (LN). Cependant, le mécanisme de la façon dont les niveaux de cuiivre et de zinc contribuer au métabolisme neuronal chez les patients atteints de TDM reste à déchiffrer (**Liu X et al., 2019**)

Les résultats générés par l'étude de Liu X et Al en 2019 suggèrent que l'augmentation des taux sériques de cuiivre et la diminution des taux sériques de zinc jouent un rôle important dans la physiopathologie du TDM. Des rapports NAA/Cr réduits dans le PFC suggèrent une diminution de la biochimie neuronale dans le PFC des patients MDD. Les patients atteints de TDM avec des niveaux de cuiivre sérique plus élevés ont un risque accru d'atteinte neuronale dans le PFC droit et le LN droit. De plus, il a été observé que des rapports cuiivre/zinc plus élevés avaient un effet significatif sur métabolisme dans le LN droit des patients TDM.

### **Objectif de l'étude**

Un déséquilibre de l'homéostasie des éléments traces essentiels a été observé dans de nombreuses pathologies. L'appréciation de ce déséquilibre a été traduite par le ratio Cu/Zn qui a été dosé au niveau plasmatique. L'objectif de cette recherche est de déterminer ce ratio chez des patients atteints de troubles bipolaires dans la wilaya de Tlemcen.

# **Chapitre 02**

## **Matériel et méthodes**

### **1. Type et intérêt d'étude :**

Il s'agit d'une étude épidémiologique (cas/témoin) à caractère analytique transversal dans une population de la province de Tlemcen.

Cette étude visait à mettre en évidence les concentrations de zinc et cuivre chez les patients atteints de trouble bipolaire.

### **2. Population étudiée :**

Il s'agit d'une étude cas/témoin avec une population cible de 11 sujets atteints de trouble bipolaire (TB) et 16 cas sains. Des échantillons de patients ont été prélevés au service de psychiatrie du CHU de Tlemcen.

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

### **3. Echantillonnage et Recueil d'informations :**

La collecte de données a été effectuée à l'aide de questionnaires comprenant différents éléments, tels que l'âge, le sexe, la taille, le poids, l'indice de masse corporelle (IMC). Le dossier médical du patient est un autre support pour toutes les autres informations, y compris sa pathologie, ses antécédents personnels et familiaux.

### **4. Prélèvements sanguins et préparation des échantillons :**

Des prélèvements sanguins ont été effectués le matin au niveau des veines des plis du coude. Le sang a été prélevé dans des tubes d'héparine préalablement codés. Centrifuger les tubes à 3000 rpm pendant 10 min après chaque prélèvement. Transférer le plasma dans des tubes Eppendorf et stocker dans un laboratoire de chimie analytique et d'électrochimie à -70 ° C.

## **5. Détermination du taux du zinc et du cuivre :**

### **5.1. La digestion des échantillons :**

#### **5.1.1. Les réactifs utilisés :**

- L'acide nitrique (Fluka® ,69.5% et 53%)
- Peroxyde d'hydrogène (Fluka® ,30%)

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**).

#### **5.1.2. 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**).

#### **5.1.3. Minéralisation des échantillons :**

La minéralisation consiste à digérer la matière organique présente dans le plasma pour obtenir une solution contenant la totalité des éléments zinc et cuivre présents dans la prise d'essai.

#### **5.1.4. 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**).

### 5.1.5. Appareillage :

L'équipement utilisé pour la minéralisation était un four à micro-ondes de type TOPwave analytik jena AG (Allemagne). La procédure utilisée est pour le sang et les tissus comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 1** : Programme de minéralisation du plasma par le four microonde.

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



**Figure 1.** L'appareil microonde de type analytik jena.

## 5.2 Analyse :

### 5.2.1 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)**.

### 5.2.3. Principe de la voltampérométrie :

La voltampérométrie de redissolution consiste à présenter du zinc et du cuivre à la surface de gouttelettes d'électrodes de mercure à un potentiel inférieur au potentiel redox du métal pendant la phase d'accumulation **(Rea.1)**. Une fois que le potentiel devient positif, le métal d'amalgame **(Rea.2)** peut se redissoudre lorsqu'il passe son potentiel redox.

### 5.2.3. Appareillage utilisée :

Les concentrations de zinc et cuivre ont été mesurées à l'aide d'un analyseur polarographique Metrohm.

Il se compose d'une électrode de mercure à goutte pendante, d'une électrode de référence (Ag/AgCl/KCl 3M) avec un potentiel très stable même lors de la fourniture de courants faibles et d'une électrode auxiliaire de platine. Un système entièrement pneumatique (N<sub>2</sub> ultrapur) assure la formation des gouttelettes de mercure et leur maintien à la pointe de l'électrode. Agiter la solution à l'aide d'un agitateur magnétique.

### **6. Analyse statistique :**

Le test de Kolmogorov Smirnov permet de vérifier si la distribution de la variable suit la loi normale ( $p > 0.05$ ). Les résultats sont exprimés en moyenne arithmétique plus ou moins l'écart type ( $\bar{X} \pm \delta$ ). Du fait de la normalité de la distribution, le choix s'est porté sur un test paramétrique : le test t de Student comparant deux moyennes.

Le logiciel MINITAB version/18 a été utilisé.

# **Chapitre 03**

## **Résultats et interprétation**

**1. Caractéristique de la population étudiée :**

Cette étude a porté sur un échantillon total de 27 individus : 11 cas atteints des troubles bipolaire et 16 témoins sains.

Les résultats de cette étude sont présentés sous forme de pourcentages pour les variables qualitatives, et les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  écart type.

Les données descriptives de la population étudiée sont représentées dans les tableaux suivant

**Tableau 2 : Caractéristiques anthropométriques et sociodémographiques**

		Cas	Témoins	p-value
<b>Age (ans)</b>		35,91 $\pm$ 9,67	36,2 $\pm$ 7,71	0.923
<b>Sexe %</b>	Femme	54,5%	50%	0,816
	Homme	45,5%	50%	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Moyenne $\pm$ ET	25,28 $\pm$ 3,18	27,26 $\pm$ 4,41	0,277
	Normal	45,45%	43,75%	0,493
	Surpoids	45,45%	25%	
	Obésité	9,09%	31,25%	
<b>Niveau D'instruction %</b>	< Secondaire	45,45%	37,5%	0,245
	Secondaire	27,27%	12,5%	
	Universitaire	27,27%	50%	
<b>Situation Familiale %</b>	Célibataire	72,72%	37,5%	0,046
	Marié	27,27%	62,5%	
<b>Activité Professionnelle%</b>	Avec	36,36%	56,25%	0.083
	Sans	63,63%	43,75%	

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

**ET : écart type**

### 1.1. L'âge :

Les caractéristiques de la population étudiée montrent que l'âge moyen est de  $35,91 \pm 9,67$  ans et  $36,2 \pm 7,71$  ans pour les témoins et les malades respectivement.

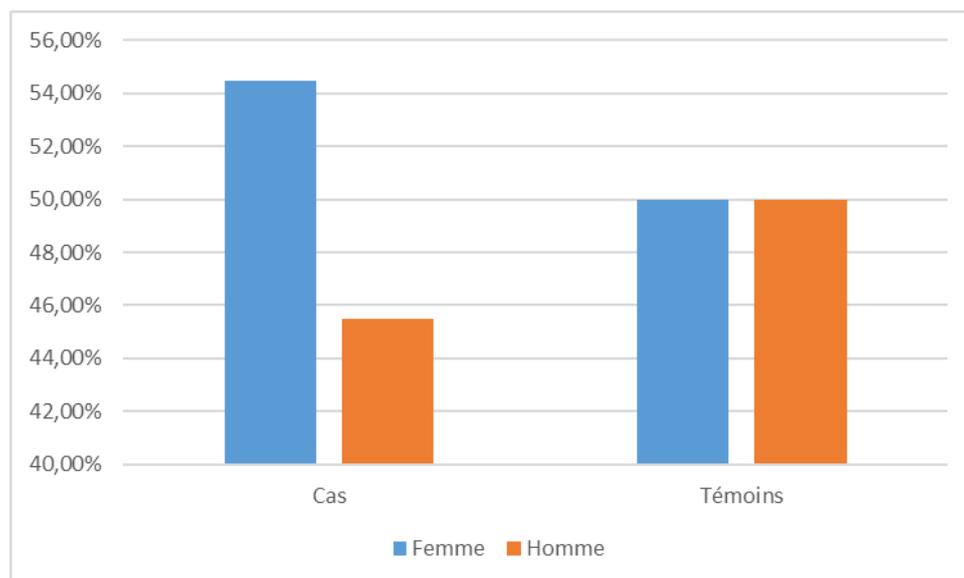
La p-value est égale à ( $p=0.923$ ) ( $> 0,05$ ), on déduit qu'il n'existe aucune différence significative d'âge entre les cas et les témoins.

### 1.2. Le sexe :

Les femmes représentent **54,5%** des sujets malades par rapport à **50%** chez les sujets sains.

Les hommes représentent **45,5%** des sujets malades par rapport à **50%** chez les sujets sains.

La p-value ( $> 0,05$ ), on déduit qu'il n'existe aucune différence significative d'âge entre les cas et les témoins.



**Figure 2 :** Histogramme des fréquences de sexe pour les cas et les témoins.

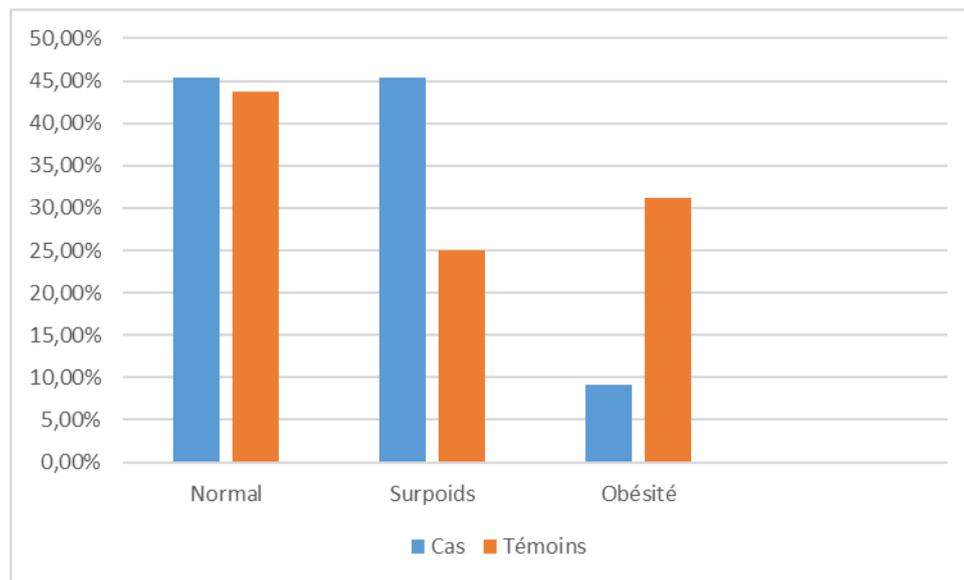
### 1.3. L'IMC :

L'IMC avait été calculé par le ratio du poids en kg sur la taille en  $m^2$ .

La moyenne de l'IMC de la population de patients étudiée est de  $25,28 \pm 3,18$   $kg/m^2$ , celle des témoins est de  $27,26 \pm 4,41$   $kg/m^2$ .

L'IMC avait été réparti en 3 classes, selon les recommandations de l'OMS (2018) : un IMC insuffisant <19 kg/m<sup>2</sup>, normal compris entre 19 et 25kg/m<sup>2</sup>, une classe en surpoids avec un IMC entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup>, un IMC supérieur a 30 kg/m<sup>2</sup> pour l'obésité. Nous avons remarqué que la moitié des cas font partie de la classe des surpoids, et 9,09% sont obèse.

Le p-value de IMC était égale (p=0,277), cela confirme qu'il n'y a pas une différence significative entre les cas et les témoins.

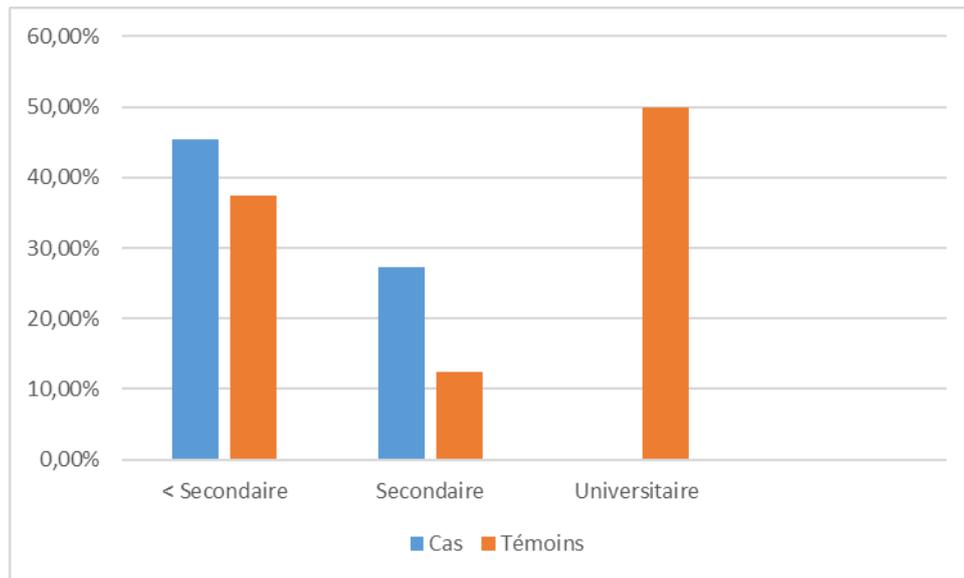


**Figure 3 :** Histogramme des différentes classes d' IMC chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins.

#### 1.4. Niveau d'instruction :

Nous avons noté une fréquence de 45,45 % des cas qui ont un au niveau inférieur au secondaire suivi par 27,27% au secondaire et 27,27% universitaire.

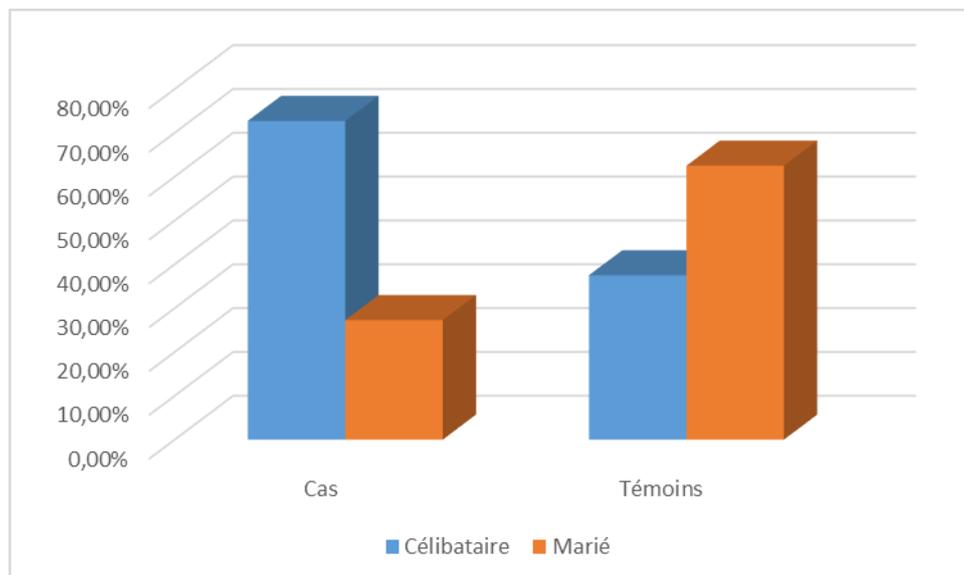
La moitié des témoins atteint le cycle universitaire suivis de 12,5% au secondaire et 37% ne le dépassent pas. La p-value calculée est égale à (p=0,245), on déduit qu'il n'existe aucune différence significative de niveau entre les cas et les témoins.



**Figure 4 :** Histogramme des niveaux d'instruction chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins.

### 1.5.Situation familiale :

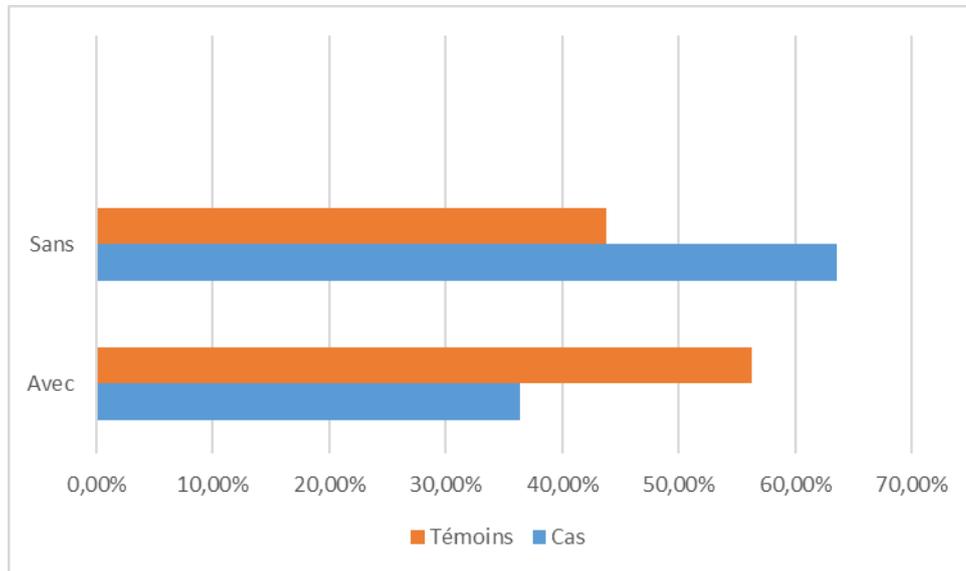
On note que dans l'ensemble des patients, 72,72% était célibataires, 27,27 % était mariés. En ce qui concerne les témoins 62,5 % était mariés et 37,5 % célibataires.



**Figure 5 :** Histogramme des situations familiales chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins.

**1.6. Activité professionnelle :**

Selon le tableau 1, on remarque 63,63% des patients sont sans activité professionnelle, contre 43,75% chez la population témoin.



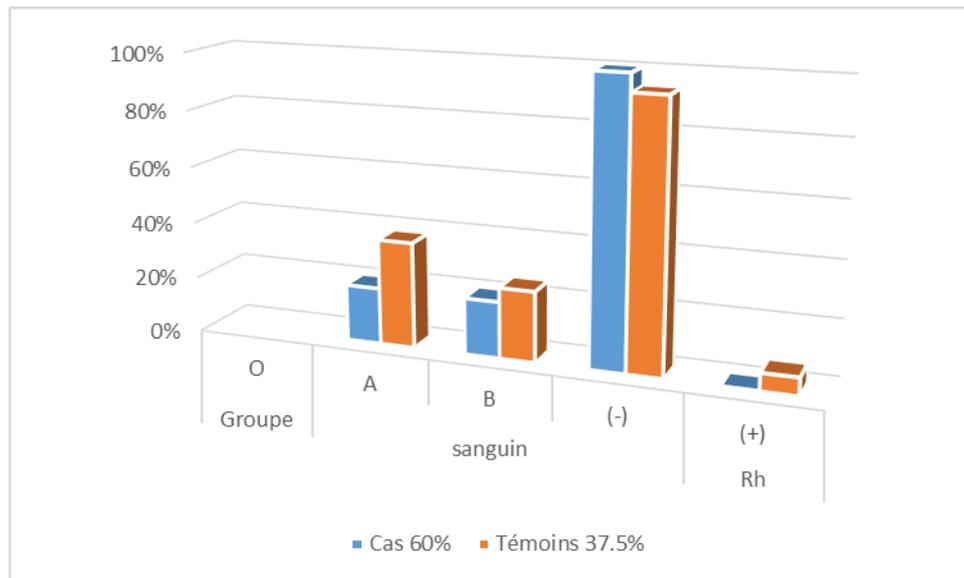
**Figure 6 :** Histogramme des activités professionnelles chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins.

**1.7. Le groupe sanguin :**

**Tableau 3 :** le groupe sanguin chez les cas et les témoins

		Cas	Témoins	p-value
<b>Groupe Sanguin</b>	<b>O</b>	60%	37,5%	0,508
	<b>A</b>	20%	37,5%	
	<b>B</b>	20%	25%	
<b>Rh</b>	<b>(-)</b>	100%	93,75%	0,809
	<b>(+)</b>	0%	6,25%	

Selon le tableau 3, aucune différence significative n'a été remarquée entre les différents groupes sanguins ainsi que le rhésus.



**Figure 7 :** Histogramme des groupes sanguins Chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins.

## 2. Les antécédents :

### 2.1. Familiaux :

**Tableau 4 :** les antécédents familiaux en trouble psychiatriques

		Cas	Témoins	p-value
Antécédents familiaux	Oui	<b>63,63%</b>	<b>0%</b>	0,024
	Non	<b>36,36%</b>	<b>100%</b>	

Les antécédents psychiatriques prédominent chez les cas avec un pourcentage de 63,63%. Cependant chez les témoins cette fréquence est de 0% (p=0,024).

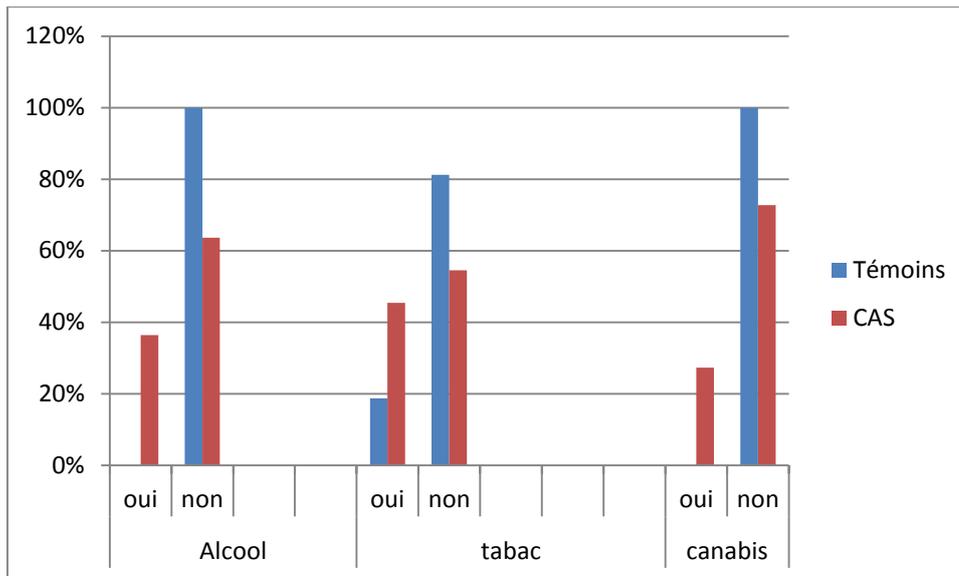
2.2. Les antécédents personnels :

Tableau 5 : Les antécédents personnels

		Témoins	Cas	p-value
<b>Alcool</b>	Oui	0%	36,36%	0.009
	Non	100%	63,63%	
<b>Tabac</b>	Oui	18,75%	45,45%	0.135
	Non	81,25%	54,54%	
<b>Cannabis</b>	Oui	0%	27,27%	0,027
	Non	100%	72,72%	

D'après le tableau 5, nous remarquons que près de la moitié de ces cas étaient des consommateurs du tabac, 36,36% des consommateurs d'alcool et 27,27% consommateurs de cannabis. Si parmi les témoins, il n'y avait pas d'alcooliques, en revanche, 18,75% étaient des fumeurs.

Une association statistiquement significative a été trouvée que pour l'alcool et cannabis  $p < 0,05$ .



**Figure 8 :** Histogramme des antécédents personnels Chez les sujets atteints des troubles bipolaires et les témoins.

### 2.3. La consanguinité :

**Tableau 6 :** La consanguinité chez les cas et les témoins

		Cas	Témoins	p-value
<b>Consanguinité</b>	Oui	36,36%	6,25%	0.048
	Non	63,63%	93,75%	

Le tableau 6 montre que le taux de consanguinité était de 36,36 % chez les patients atteints de trouble bipolaire par rapport à 6,25 % chez les témoins. On peut en déduire qu'il existe une différence significative entre les cas et les témoins ( $p = 0,048$ ).

**3. Caractéristique médicale de la population :**

**Tableau 7 : Caractéristique médicale de la population**

	Cas
<b>L'Age de découverte de la maladie (ans)</b>	21,64 ± 3,78
<b>La durée de maladie (ans)</b>	14,36 ± 11,00

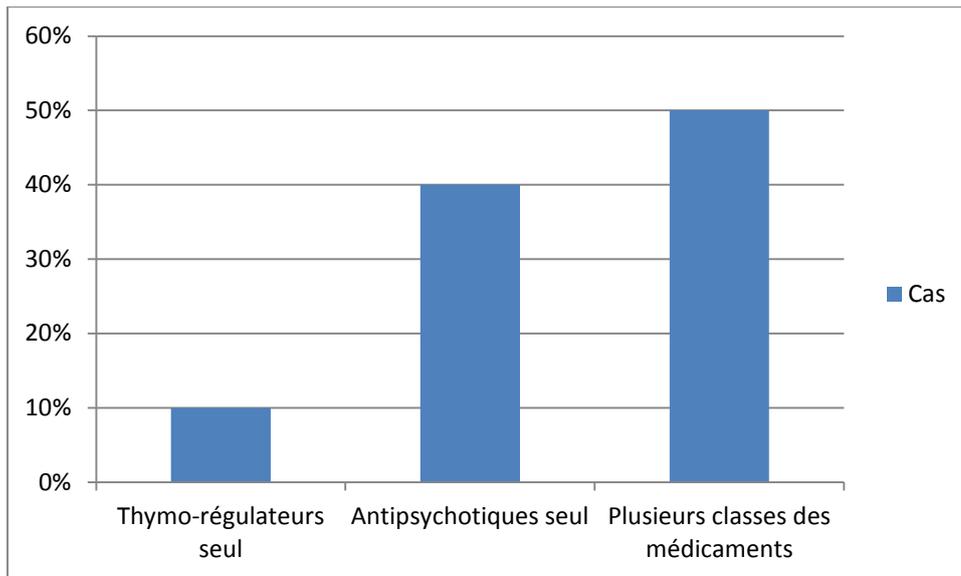
Selon le tableau 7 : La moyenne de l'âge de découverte de la maladie est  $21,64 \pm 3,78$  ans avec une durée moyenne de  $14,36 \pm 11,00$  ans.

**4. Traitements :**

**Tableau 8 : Traitements des sujets atteints des troubles bipolaires**

Traitements	Cas
Thymo-régulateurs seul	10%
Antipsychotiques seul	40%
Plusieurs classes des médicaments	50%

Selon le tableau 9, La moitié des patients prennent plusieurs classes des traitements, 40% prennent que des Antipsychotiques et 10 % seulement des Thymo-régulateurs.



**Figure 9 :** Histogramme des traitements des sujets atteints des troubles bipolaires

### 5. Le taux de zinc et cuivre :

**Tableau 9 :** le taux de zinc et cuivre ainsi que le ratio chez les cas et les témoins

	Cas	Témoins	P-value
<b>Cuivre (µg/ml)</b>	1,58± 0,20	0,87± 0,15	0,00
<b>Zinc (µg/ml)</b>	0,58± 0,12	0,63± 0,13	0,378
<b>Cuivre/Zinc</b>	2,84 ±0,81	1,40 ± 0,14	0,00

La détermination des niveaux de zinc dans la population étudiée est présentée dans le tableau 8. Le taux moyen de zinc chez nos patients était de  $0,58 \pm 0,12 \mu\text{g/ml}$  contre  $0,63 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$  chez les témoins.

Les mesures des niveaux de cuivre dans la population étudiée sont présentées aussi dans le tableau 8. Le taux moyen de cuivre chez nos patients était de  $1,58 \pm 0,20 \mu\text{g/ml}$  contre  $0,87 \pm 0,15 \mu\text{g/ml}$  chez les témoins. Nous avons observé une différence très significative des niveaux de cuivre entre les cas et les témoins  $p = 0,000$ .

Le rapport cuivre/zinc moyen chez nos patients était de  $2,84 \pm 0,81$   $\mu\text{g/ml}$  contre  $1,40 \pm 0,14$   $\mu\text{g/ml}$  chez les témoins. Il est à noter qu'il existe une différence significative entre le rapport cuivre/zinc dans le cas et le témoin  $p = 0,000$ .

# Discussion

L'objectif principal de ce travail était de mesurer le rapport cuivre/zinc chez les patients atteints de trouble bipolaire, dans une population de 27 (11 cas et 16 témoins).

L'âge moyen de nos patients bipolaires était de  $35,91 \pm 9,67$  ans et celle des témoins égale à  $36,25 \pm 7,71$  ans.

Selon l'étude comparative de R.Ghachem et al faite en 2000, sur deux échantillons de patients bipolaires type I hospitalisés en France et en Tunisie, l'âge moyen des patients était de 33,2 ans pour l'échantillon tunisien et de 39,66 ans pour l'échantillon français (**Ghachem et al. 2006**).

L'étude de la prévalence du trouble bipolaire type I chez la population générale de Butajira en Ethiopie, publiée en 2005, avait trouvé un âge moyen de 29,5ans (**Negash et al. 2005**).

Selon nos résultats, 54,5% des cas étaient du sexe féminin et 45,5% du sexe masculin.

Le trouble bipolaire I affecte les hommes et les femmes de la même manière, tandis que le trouble bipolaire II est plus fréquent chez les femmes (**Nivoli et al., 2011**).

La moyenne de l'IMC dans le groupe cas était de  $25,28 \pm 3,18$  kg/m<sup>2</sup> par contre dans le groupe témoins, elle était de  $27,26 \pm 4,41$  kg/m<sup>2</sup>, on remarque que (45,45%) des cas font partie de la classe des surpoids et (9,09) sont obèse.

Pour les autres caractéristiques sociodémographiques de nos échantillons, nous avons constaté que le trouble bipolaire touchait majoritairement les sujets célibataires (72,72%), que les sujets mariés. La plupart des patients bipolaires étaient au chômage (63,63%). En ce qui concerne les différents niveaux d'études, nous avons remarqué que la fréquence la plus élevée dans les cas se situait au niveau inférieur secondaire (45,45%), tandis que dans le groupe témoin, nous avons remarqué que la fréquence la plus élevée se trouve au niveau universitaire (50%).

L'étude d'O. Dakhlaoui et al. Portant sur 77 patients bipolaires hospitalisés entre 1997 et 2001, au service psychiatrique de l'hôpital Razi en Tunisie, avait noté que 65,3% des patients étaient célibataires ; toutefois ; le niveau socio-économique bas n'a été retrouvé que chez 34,7% des patients (**Dakhlaoui et al., 2008**).

A.Negash et al., dans une étude de prévalence du trouble bipolaire, à l'échelle de la population Ethiopienne, publiée en 2005, avait rapporté, sur les 295 cas de bipolaires recensés, 70% de patients illettrés, et 52,8% de patients était sans emplois ou de simples ouvriers (Negash et al., 2005).

Dans notre étude, l'âge de découvert du trouble a été estimé dans notre population à  $21,64 \pm 3,78$  ans et la durée de la maladie était en moyen de  $14,36 \pm 11,00$  ans.

D'après Szadoczky et al. (Hongrie, 1998), avaient estimé l'âge de début du trouble bipolaire à 20 ans en moyenne, tandis que Morgan et al. (Australie, 2005), rapportent un âge de début de 25 ans (Oswald et al., 2007).

Concernant les antécédents, La fréquence des antécédents familiaux de trouble psychiatriques chez les cas a été de 63,63%. De plus, il est désormais prouvé qu'être fumeurs, alcoolique ou bien cannabis, augmente le risque d'apparition des troubles mentaux. Dans nos résultats, on note qu'il y a une différence significative concernant la consommation de l'alcool et du cannabis entre cas et témoins ( $p=0,009$ ) ( $p=0,027$ ) respectivement.

R.Ghachem et al avaient trouvé, sur les 15 patients de l'échantillon français, 6 patients ayant des antécédents familiaux psychiatriques tous appartenant aux troubles de l'humeur. Dans l'échantillon tunisien (30 patients), 13 patients avaient des antécédents familiaux psychiatriques dont 7 avaient des antécédents familiaux de troubles de l'humeur (Ghachem et al., 2006).

J.M. Azorin et al. Rapportent, 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 (36,36%) contre (6,25%) chez les témoins.

L'analyse du taux du cuivre dans notre étude a montré que le taux de cuivre était de  $1,58 \pm 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  pour les cas par contre, le taux chez les témoins était  $0,87 \pm 0,15$   $\mu\text{g/ml}$ , on remarque qu'il y a une différence significative dans les niveaux de cuivre entre les cas et les témoins.

Les résultats de taux de zinc des témoins sont  $0,58 \pm 0,12$   $\mu\text{g/ml}$  par contre chez les cas, le taux est de  $0,63 \pm 0,13$   $\mu\text{g/ml}$ . Nous avons observé qu'il n'y a pas de différence significative.

Ces résultats étaient en accord avec les rapports précédents qui rapportaient systématiquement une hypo-zincémie chez les patients atteints de MDD (**Maes 1994 ; 1997 ; Maes et al., 1999a ; Siwek et al. 2013 ; Alghadir et al., 2016 ; Styczeń et al., 2017**).

Maes et al. (1994) ont rapporté qu'un faible taux de Zn sérique était significativement et négativement corrélé à la sévérité des symptômes dépressifs. Une carence relative en zinc peut contribuer à la symptomatologie centrale de la dépression car une carence en Zn peut altérer les fonctions cérébrales normales (**Sandstead 2012**) et provoquer une neuroprogression comprenant des aberrations dans la neuroplasticité, les fonctions immunitaires, le métabolisme des monoamines, la dérégulation de la réponse au stress, le stress oxydatif et nitrosatif, les déficits neurotrophiques et transcriptionnels. /régulation épigénétique des réseaux de neurones (**Maes et al., 2009 ; Leonard et Maes, 2012 ; Siwek et al., 2013 ; Swardfager et al., 2013**).

Des études antérieures ont également signalé une augmentation significative du Cu sérique dans la dépression par rapport aux témoins (**Russo 2011 ; Islam et al., 2018**).

# Conclusion

Les traces éléments tels que le zinc et le cuivre jouent un rôle très important dans la stabilité de l'humeur. Une perturbation dans la concentration ou le métabolisme du zinc et du cuivre peut entraîner le développement des troubles psychiatrique, notamment les troubles bipolaires.

Le trouble bipolaire est une maladie mentale handicapant qui nécessite une surveillance particulière. Il est caractérisé par l'alternance entre des épisodes maniaques et des épisodes dépressifs.

L'objectif de cette étude est de déterminer le ratio cuivre/zinc chez des patients atteint de troubles bipolaires dans la wilaya de Tlemcen.

Suite à l'analyse statistique réalisée, on a remarqué une différence significative entre le rapport cuivre/zinc dans les cas par rapport aux témoins, cette différence incluait un taux de cuivre significativement plus élevé et un taux de zinc faible chez les patients.

Les résultats de ce modeste travail constituent une base d'un travail à poursuivre et à améliorer pour une étude beaucoup plus approfondie pour améliorer la compréhension de la survenue de troubles bipolaires dans la population d'ouest algérien et même en Algérie. Il convient d'approfondir d'avantage les recherches afin d'établir un lien entre les éléments traces et le trouble bipolaire.

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

# Références

---

## A

- Arnaud, J. (1995). Zinc. Dans : Dossier Scientifique de l'IFN n°7, Les minéraux, pp 59-64. Paris : Institut Français pour la Nutrition.
- Alghadir AH, Gabr SA, Al-Eisa E. Effects of Physical Activity on Trace Elements and Depression Related Biomarkers in Children and Adolescents. *Biol Trace Elem Res.* 2016;172(2):299-306.
- 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

- Bhatnagar S, Taneja S. Zinc and cognitive development. *Br J Nutr* 2001;85(suppl2):S139-S145.
- 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).
- Berthélémy, S. (2008). Oligoéléments, des microéléments pour l'oligothérapie. *Actualités pharmaceutiques* Ŕ n° 480, 23.
- Barnes N, Tsivkovskii R, Tsivkovskaia N, Lutsenko S. The copper-transporting ATPases, menkes and wilson disease proteins, have distinct roles in adult and developing cerebellum. *J Biol Chem* 2005;280:9640–5.
- Bush, A.I. Metals and neuroscience. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2000, 4, 184–191.
- Bitanihirwe BK, Cunningham MG. Zinc: the brain's dark horse. *Synapse.* 2009;63:1029-49.

## C

- Camara, E., Amaro, M.A. (2003). Nutritional aspect of zinc availability. *International Journal of Food Science and Nutrition* 54, 143-151

- Chudal, R. et al. Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *J. Affect. Disord.* 155,75–80 (2014).

## E

- ELKOUBI P *Le cuivr J. Chir.*, 1989 , 126(4):248-57
- EL-YOUSSEF M. Wilson disease. *Mayo. Clin. Proc.*, 2003, 78(9):1126-1136
- Everett CM, Matharu M, Gawler J. Neuropathy progressing to myeloneuropathy 20 years after partial gastrectomy. *Neurology* 2006;66:1451.

## F

- Favier.A.E. The role of zinc in reproduction hormonal mechanisms. *Biol. Trace Element Res.*1992,32 :363-382.
- Frederickson ChJ. Neurobiology of zinc and zinc-containing neurons. *Int. Rev. Neurobiol.* 1989; 31: 145–238.

## G

- Gromadzka, G., Tarnacka, B., Flaga, A., & Adamczyk, A. (2020). Copper Dyshomeostasis in Neurodegenerative. *Int. J. Mol. Sci*, 5-6.
- Ghachem R. et al. Approche du Trouble Bipolaire : comparaison entre deux populations de patients hospitalisés en France et en Tunisie. *Annales Médico Psychologiques*, 2006 ; 164 : 329–336
- Garruto RM, Flaten TP, Wakayama I. Natural and experimental models of environmentally induced neurodegeneration: Implication for Alzheimer's disease. In: Corain B, Wisniewski H, Zatta P, editors. *Alzheimer's Disease: Advances in Clinical and Basic Research*. John Wiley and Sons Ltd; 1993. p. 257–66.

---

## H

- **Hantouche E.G., Akiskal H.S.** Dossier : le patient bipolaire. Chapitre III – Traiter le patient bipolaire. *Annales Médico Psychologiques*, 2004 ; 162 : 164–168.
- **Henry C.** Guidelines et conférences de consensus sur le traitement des troubles bipolaires. *L'Encéphale*, 2008; Suppl 4: S150-S153.
- **Harris ZL, Klomp LW, Gitlin JD.** Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr* 1998;67:972S–7S.
- **Hedera P, Fink JK, Bockenstedt PL, Brewer GJ.** Myelopolyneuropathy and pancytopenia due to copper deficiency and high zinc levels of unknown origin: further support for existence of a new zinc overload syndrome. *Arch Neurol* 2003;60:1303–6.
- **Huang S, Chen L, Bladen C, Stys PK, Zamponi GW.** Differential modulation of NMDA and AMPA receptors by cellular prion protein and copper ions. *Mol Brain*. 2018;11:62.

## K

- **Kaladjian A, Mazzola-Pomietto P, Jeanningros R, Azorin J-M.** Les anomalies structurales observées en imagerie cérébrale dans le trouble bipolaire. *L'Encéphale*. août 2006;32(4):421-3
- **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
- **Kumar N, Ahlskog JE, Klein CJ, Port JD.** Imaging features of copper deficiency
  - myelopathy: a study of 25 cases. *Neuroradiology* 2006;48:78–83.
- **Kumar N, Crum B, Petersen RC, Vernino SA, Ahlskog JE.** Copper deficiency myelopathy. *Arch Neurol* 2004;61:762–6.

- **Kaladjian A, Mazzola-Pomietto P, Jeanningros R, Azorin J-M.** Les anomalies structurales observées en imagerie cérébrale dans le trouble bipolaire. *L'Encéphale*. août 2006;32(4):421-3

## L

- **Levenson CW.** Zinc: the new antidepressant? *Nutr Rev* 2006;64:39-42.
- **Lutsenko S, Barnes NL, Bartee MY, Dmitriev OY.** Function and regulation of human copper-transporting ATPases. *Physiol Rev* 2007;87:1011–46.
- **Leonard B, Maes M.** Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(2):764-85.
- **Lhsane El Abbas.** Les troubles bipolaires chez l'adulte. 2010 ; Thèse N°17

## M

- **Madsen E, Gitlin JD.** Copper and iron disorders of the brain. *Annu Rev Neurosci* 2007 ; 30 : 317-37.
- **MERCER J.** The molecular basis of copper-transport diseases. *Trends Mol. Med.*, 2001, 7(2):64-9
- **MISRAHI M., HADCHOUEL M.** Physiopathologie et génétique de la maladie de Wilson. *Hépatogastro.*, 1997, 6(4):473-48 1
- **Młyniec K, Gawel M, Doboszevska U, Starowicz G, Pytka K, Davies CL et al.** Essential elements in depression and anxiety. Part II. *Pharmacol. Rep.* 2015; 67(2): 187–194. Doi:10.1016/j. pharep.2014.09.009.
- **Meynard J-A** Traitement des troubles bipolaires. *Presse Med.* 2008; 37: 883–888.
- **Maret W, Sandstead HH.** Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2006; 20(1): 3–18.
- **Młyniec K.** Zinc in the Glutamatergic Theory of Depression. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13:505-13.

- Maes M, D’Haese PC, Scharpe S, D’Hondt PD, Cosyns P, De Broe ME: Hypozincemia in depression. *J Affect Disord*, 1994, 31, 135-140.
- Maes M, Song C, Lin AH, Bonaccorso S, Kenis G, De Jongh R, Bosmans E, Scharpé S. Negative immunoregulatory effects of antidepressants: inhibition of interferon-gamma and stimulation of interleukin-10 secretion. *Neuropsychopharmacology*. 1999b;20(4):370-9.
- Maes M, Yirmiya R, Noraberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, Kubera M, Bob P, Lerer B, Maj M. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis* 2009;24(1):27-53.
- Mehri A, Marjan RF. 2013. Trace elements in human nutrition: A review. *Int J Med Invest*. 2:115–128.

## N

- Naylor GJ, Smith AH, Bryce-Smith D, Ward NI. Trace elements in manic depressive psychosis. *J. Affect. Disord*. 1985; 8(2): 131–136.
- Ni M, You Y, Chen J, Zhang L. Copper in depressive disorder: A systematic review and meta –analysis of observational studies. *Psychiatry Res*. 2018;267:506-15
- Nivoli AMA, Pacchiarotti I, Rosa AR, et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Disord* 2011; 133: 443–49
- Negash A. et al. Prevalence and clinical characteristics of bipolar I disorder in Butajira, Ethiopia: A community-based study. *Journal of Affective Disorders*, 2005; 87: 193–201.

## O

- Organisation mondiale de la santé. Trace elements in human nutrition. WHO Technical Report Series, 532 :70, 1973
- Oswald P. et al. Current issues in bipolar disorder: A critical review. *European Neuropsychopharmacology*, 2007; 17: 687–695

## P

- **Prodan CI, Bottomley SS, Holland NR, Lind SE.** Relapsing hypocupraemic myelopathy requiring high-dose oral copper replacement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1092–3.
- **Parboosing, R., Bao, Y., Shen, L., Schaefer, C. A. & Brown, A. S.** Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring. *JAMA Psychiatry* 70, 677–685 (2013).

## R

- **Roussel M.A, Hiniger-Favier I.** Éléments-traces essentiels en nutrition humaine : chrome, sélénium , zinc et fer. *Endocrinologie-Nutrition*, 2009; 10-359-B-10.
- **Rowin J, Lewis SL.** Copper deficiency myeloneuropathy and pancytopenia secondary to overuse of zinc supplementation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:750–1.
- **Russo AJ.** Analysis of plasma zinc and copper concentration, and perceived symptoms, in individuals with depression, postzinc and anti-oxidant therapy. *Nutr Metab Insights* 2011;17:19-27.

## S

- **Schroeder,H.A.** Amer .J. Clin .Nutr. 1971,24.562
- **Schroeder,H.A. ; Nason,A.P. ; Tipton,I.H. ; Balassa,J.J.** Essential Trace Elements in Man. Copper. *J. Chronic Dis.*, 19 :1007, 1966.
- **SCHILSKY M.L.** Wilson disease: genetic basis of copper toxicity and natural history *Semin. Liver. Dis.* 1996, 16(1):83-95
- **Schlegel-Zawadzka M.** Cynk: źródła, biodostępność, metabolizm, preparaty cynku. In: Nowak G. ed. *Cynk w fizjologii oraz patofizjologii i terapii depresji.* Krakow; 2001. p. 7–26.

- Szewczyk B. Zinc homeostasis and neurogenerative disorders. *Front. Aging Neurosci.* 2013; 5: 33. Doi: 10.3389/fnagi.2013.00033.
- Szkup M, Jurczak A, Brodowska A, Brodowska A, Nocen I, Chlubek D, et al. Analysis of Relations Between the Level of Mg, Zn, Ca, Cu, and Fe and Depressiveness in Postmenopausal Women. *Biol Trace Elem Res.* 2017;176:56-63.
- Siwek M, Szewczyk B, Dudek D, Styczeń K, Sowa-Kućma M, Młyniec K, Siwek A, Witkowski L, Pochwat B, Nowak G. Zinc as a marker of affective disorders. *Pharmacol Rep.* 2013;65(6):1512-8.
- Styczeń K, Sowa-Kućma M, Siwek M, Dudek D, Reczyński W, Szewczyk B, Misztak P, Topór- Mądry R, Opoka W, Nowak G. The serum zinc concentration as potential biological marker in patients with major depressive disorder. *Metab Brain Dis.* 2017;32(1):97-103.
- Sandstead HH. Subclinical zinc deficiency impairs human brain function. *J Trace Elem Med Biol.* 2012;26(2-3):70-3.
- Siwek M, Szewczyk B, Dudek D, Styczeń K, Sowa-Kućma M, Młyniec K, Siwek A, Witkowski L, Pochwat B, Nowak G. Zinc as a marker of affective disorders. *Pharmacol Rep.* 2013;65(6):1512-8.
- Swardfager W, Herrmann N, McIntyre RS, Mazereeuw G, Goldberger K, Cha DS, Schwartz Y, Lanctôt KL. Potential roles of zinc in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37(5):911-29
- Simon Royez. Les troubles bipolaires et leur prises en charge en 2020 : 8-10-2020. Thèse N°41 Bis
- Strong MJ, Garruto RM. Experimental paradigms of motor neuron degeneration. In: Woodruff ML, Nonneman AJ, editors. *Toxin-induced Models of Neurological Disorders.* New York: Plenum Press; 1994. p. 39–88.
- Garruto RM, Flaten TP, Wakayama I. Natural and experimental models of environmentally induced neurodegeneration: Implication for Alzheimer's disease. In: Corain B, Wisniewski H, Zatta P, editors. *Alzheimer's Disease: Advances in Clinical and Basic Research.* John Wiley and Sons Ltd; 1993. p. 257–66.

## T

- Trocelloa,, P. Chappuisb, S. El Balkhia,c, J. Pouponc, A. Leyendeckera,

P. Chainea, F. Woimanta. Anomalies du métabolisme du cuivre chez l'adulte La Revue de médecine interne 31 (2010) 750–756 .

- Tan JC, Burns, Jones HR. Severe ataxia, myelopathy, and peripheral neuropathy due to acquired copper deficiency in a patient with history of gastrectomy. J Parenter Enteral Nutr 2006;30:446–50.
- Théophraste Von Hoenheim ou Paracelse . re metallurgica, (1493-1 541).

## U

- Underwood,E.J.trace element inhumane and animal nutrition, 3 éd., new york,Academic press ;1971,p208

## V

- . Vacheron-Trystram M.-N. et al. Antipsychotiques et troubles bipolaires. L'Encéphale, 2004 ; XXX: 417-24.
- Vandel P. et al. Stratégies thérapeutiques des troubles de l'humeur. EMC-Psychiatrie, 2005 ; 2: 81–91

## W

- Wehl CC, Lopate G. Motor neuron disease associated with copper deficiency. Muscle Nerve 2006;34:789–93.
- Whittle N, Lubec G, Singewald N. Zinc deficiency induces enhanced depression - like behaviour and altered limbic activation reversed by antidepressant treatment in mice. Amino Acids. 2009;36:147-58.

## X

- **X.** Liu, S. Zhong, Z. Li, et al., Serum copper and zinc correlate with biochemical metabolite ratios in the prefrontal cortex and lentiform nucleus of patients with major depressive disorder, *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*(2019), <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109828>

## Z

- **Zhou X**, **Chen Z**, **Yun W**, **Ren J**, **Li C**, **Wang H**. Ext rasynaptic NMDA Receptor in Excitotoxicity: Function Revisited. *Neuroscientist*. 2015;21:337-44.

# **Annexes**

N° : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_  
 Nom Prénom : \_\_\_\_\_ L'âge : \_\_\_\_\_ Sexe : \_\_\_\_\_ GS : \_\_\_\_\_  
 Lieux de naissance : \_\_\_\_\_ Adresse : \_\_\_\_\_  
 Poids : \_\_\_\_\_ Taille : \_\_\_\_\_ IMC : \_\_\_\_\_  
 Niveau d'instruction : Analphabète  Primaire  Moyen  Secondaire  Universitaire   
 Activité professionnelle : sans profession  Avec profession  Étudiant  Retraité   
 Vit avec : Conjoint  Parents  Amis  Seul   
 Situation familiale : Marié  (**nbr d'Enf** ) Célibataire :  Divorcé  Veuf   
 Origine : Tlemcen ville  les environs  ( \_\_\_\_\_ ) Autre région  Précision \_\_\_\_\_  
 Patient (e) adressé (e) par : Famille  Psychiatre  Police  Autre :.....

---

Diagnostic : \_\_\_\_\_ Type : \_\_\_\_\_  
 Age de début du trouble : \_\_\_\_\_  
 Diagnostic à la 1ère hospitalisation : Schizophrénie  TB  Dépression  autre   
 L'âge de diagnostic exact : \_\_\_\_\_  
 Durée de la maladie : \_\_\_\_\_  
 Durée de la maladie non traitée : \_\_\_\_\_  
 Traitement : Antipsychotique  Anticonvulsivant  Antidépresseur  autre   
 -Tolérance au traitement : bonne  moyenne  mauvaise   
 Supplémentations : \_\_\_\_\_

**ATCD personnel :**

PAS : \_\_\_\_\_ PAD : \_\_\_\_\_  
 Cardiopathie : oui  non  -Diabète : oui  non  -Rénal : oui  non   
 Hépatique : oui  non  -Thyroïdiens : oui  non   
 HTA : oui  non  -Dyslipidémie : oui  non   
 Chirurgicaux : oui  non   $\implies$  Traumatisme crânien  Autres (à préciser) :.....  
 AVC : oui  non   
 Tabac : oui  non  -Alcool : oui  non  -Drogues : oui  non   
 Cannabis : oui  non  -benzodiazepines (Avant ou Après l'apparition de trouble)  
 Consanguinité : 1<sup>er</sup> degré \_\_\_\_\_ 2<sup>eme</sup> degré \_\_\_\_\_  
 Judiciaires : Oui  Non  -Nombre :..... -Période : \_\_\_\_\_ -Durée moyenne : \_\_\_\_\_  
 Comportement suicidaire : Oui  Non  (**nbr de fois** ) \_\_\_\_\_

**Antécédents familiaux** Psychiatriques : Oui  Non

TBP  Schizophrénie  Troubles dépressifs  Déficience mentale  autre

.....  
 Comportement suicidaire : Oui  Non

Conduite addictive : Oui  Non

**Facteurs de risque :**

HTA : oui  non  -Diabète : oui  non  -Cardiopathie : oui  non

Dyslipidémie : oui  non  -Obésité : oui  non

**Symptomatologie clinique :**

Facteurs déclenchant : (+)/(-)

Mode de début du trouble : Brutal  Progressif

Polarité du premier épisode : dépression  (hypo)manie  Non identifiable (épisode mixte)

Polarité prévalent : dépression  manie  non indéfini

Episodes maniaques/hypomanie : Oui  Non  la duré :.....

Episodes dépressifs : Oui  Non  la duré :.....