

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEN

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



Département de Biologie
Laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie



THESE

Présentée par

Melle CHEBIEB Ikram

En vue de l'obtention du

Diplôme de Doctorat

Option : Biologie Moléculaire

Thème

**Troubles bipolaires dans la wilaya de Tlemcen : impact du statut
en micronutriments et de la variabilité génétique des enzymes
sélénodépendantes**

Soutenue le 15/07/2024 , devant le jury composé de:

| | | | |
|---------------------|-----------------------------|------------|------------------------------|
| Président | Mr HAREK Yahia | Professeur | Université de Tlemcen. |
| Examinatrice | Mme DALI YOUCEF-SAHI Majda | Professeur | Université de Tlemcen. |
| Examinatrice | Mme TABET Aoul Nacera | Professeur | Université d'Oran 1 |
| Examinatrice | Mme BELKESSAM Yamina | MCA | Université de Sidi Bel Abbas |
| Directrice | Mme MEDJATI-DENNOUNI Nouria | Professeur | Université de Tlemcen |

Année universitaire : 2023/2024

Dédicaces

Je tiens à dédier ce modeste travail :

A mes chers parents.

A mon mes sœurs Assia et Asma.

A tous ceux qui me sont chers.

REMERCIEMENTS

Je remercie **ALLAH**, de m'avoir donnée la force pour réaliser cette thèse.

Ce travail n'aurait jamais vu le jour sans la compétence et la grande patience de la directrice de thèse Mme **DENOUNI-MEDJATI Nouria**, Professeur à l'université de Tlemcen. Je la remercie pour la confiance qu'elle m'a accordée en acceptant de diriger cette thèse de doctorat. Je lui suis reconnaissante pour sa patience, sa sympathie et sa disponibilité à tout moment. Egalement, je la remercie pour ses encouragements durant mes années d'étude. Sa générosité scientifique, ses orientations, ses conseils, commentaires, et ses qualités scientifiques ont été très précieux pour mener à bien ce travail. Enfin, je suis infiniment heureuse et honorée d'avoir fait ma thèse sous sa direction. Aucune expression de gratitude ne sera suffisante pour vous exprimer Madame mon respect et ma reconnaissance. J'espère être à la hauteur.

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie, de l'université de Tlemcen, sous la direction du Professeur **HAREK Yahia**. Je tiens à lui adresser mes sincères remerciements d'avoir accepté de nous accueillir dans son laboratoire, et d'accepter d'être le président du jury de cette thèse.

A Madame **Dali Youcef-SAHI Majda** Professeur à l'université de Tlemcen, je tiens à vous adresser mes sincères remerciements pour l'honneur que vous me fait en acceptant d'examiner ce travail. Ainsi pour votre aide et orientations et pour tous ce que vous nous a appris durant nos années d'étude, que vous trouve ici le témoignage de mon respect le plus profond et ma sincère gratitude.

Je suis également honoré de la présence de Madame **TABET Aoul Nacera**, Professeur à l'université d'Oran, Je suis très reconnaissante que vous ayez accepté d'examiner ce modeste travail et de faire partie du jury. Veuillez trouver ici, l'assurance de ma profonde considération.

Je remercie Madame **BELKESSAM Yamina** MCA à l'université de Sidi Bel Abbes, pour l'intérêt qu'elle a porté à ce travail et de m'avoir fait l'honneur de l'examiner, pour cela je la remercie chaleureusement. Recevez Madame mon profond respect et ma profonde considération.

Je souhaite exprimer ma plus profonde gratitude au Professeur **BABA HAMED Mohammed Bey**, directeur de l'entreprise 'WIRAGEN' spécialisé dans le domaine de la biologie moléculaire. C'est grâce à son leadership éclairé et à l'engagement de toute son équipe que cette collaboration fructueuse a été possible.

Une autre partie de l'analyse génétique a été réalisée en collaboration avec le professeur **Jaakko kaprio**, directeur d'unité d'épidémiologie génétique, Institut de médecine moléculaire, Université d'Helsinki, Finlande ainsi qu'à **Kati Donner**, responsable de l'unité de génomique. Je vous remercie pour cette collaboration. Recevez monsieur et madame mon respect et ma sincère gratitude.

A mes collègues : **Salim, Nawel et latifa**, votre esprit d'équipe ont contribué de manière significative à la réussite de nos projets communs. Travailler à vos côtés a été une expérience enrichissante et stimulante, et je suis reconnaissante pour toutes les contributions que chacun d'entre vous a apportées. Merci pour votre camaraderie, votre encouragement et votre amitié au sein de notre équipe.

Résumé

Le trouble bipolaire (TB) fait partie des pathologies psychiatriques les plus invalidantes et sévères. Il se caractérise par des épisodes de manie et de dépression, alternés par des périodes de comportement normal. Il s'agit d'une pathologie complexe et multifactorielle qui découle à la fois de facteurs de risque génétiques, environnementaux et liés au développement, sans toutefois que l'identification de ces facteurs ait fait l'unanimité.

L'objectif principal de cette thèse était d'étudier l'interrelation entre des facteurs nutritionnels et génétiques et leur impact sur le TB dans la population de la wilaya de Tlemcen.

L'enquête menée auprès de 105 patients et 157 témoins en bonne santé a permis de tracer un profile épidémiologique des patients atteints de TB dans la région d'étude. Les hommes sont le plus touchés par ces troubles avec un sex-ratio de 2. L'hérédité est un puissant facteur de vulnérabilité au TB, puisque les sujets ayant des proches avec troubles psychiatriques ont 27 fois le risque de développer un TB dans notre population. En outre, l'impact des TB sur la vie sociale des patients est important puisque la plupart sont exposés à un échec scolaire et marital, au chômage et à la dépendance au tabac.

L'évaluation du profile alimentaire en macro et micronutriments a été entrepris sur 41 cas et 65 témoins. Il a dévoilé des apports alimentaires inadéquats en ce qui concerne le cuivre, le zinc le sélénium et le fer.

Les dosages plasmatiques des micronutriments ont révélé une dyshoméostasie métallique. Les niveaux plasmatiques du zinc chez les patients atteints de TB sont inférieurs à ceux des témoins ($0,6 \pm 0,1$ mg/L vs $0,7 \pm 0,1$ mg/L ; $p < 0,05$). Il en est de même pour le sélénium plasmatique ($62,1 \pm 10,0$ µg/L vs $74,9 \pm 11,1$ µg/L, $p < 0,05$). Quant au cuivre, un taux élevé a été observé chez les cas ($1,3 \pm 0,1$ mg/L vs $1,1 \pm 0,2$ mg/L, $p < 0,05$). En ce qui concerne l'impact de ces éléments traces sur les paramètres du système oxydant/antioxydant, nous n'avons constaté aucune différence entre cas et témoins. Les paramètres visés sont la sélénoprotéine glutathion peroxydase1 (GPX1), le glutathion et le taux du malondialdéhyde (MDA). L'analyse des ratios Cu/Zn, Cu/Se, Zn/Se a montré une différence significative entre cas et témoins en ce qui concerne les ratios du Cu/Zn et Cu/Se chez les patients atteints de TB. D'autre part, le ratio Cu/Zn est corrélé négativement avec les niveaux du MDA chez les patients.

Le polymorphisme d'un seul nucléotide (SNP) au niveau de l'exon 2 de la GPX1, le C/T (rs1050450) qui modifie la séquence d'acide aminé (Pro/Leu) est associé à différentes pathologies. De même que le SNP de la sélénoprotéine P, le G/A (rs3877899). La région d'intérêt a été séquencée chez les cas et les témoins. Aucune différence dans les fréquences génotypiques et alléliques n'a été observée entre les cas et les témoins.

Les résultats de cette thèse mettent en lumière l'importance de prendre en compte les interactions complexes entre la nutrition, l'homéostasie métallique, le système oxydant/antioxydant et le profil génétique dans la compréhension et la gestion des troubles bipolaires et de leurs comorbidités.

Mots clés : Trouble Bipolaire, Cuivre, Sélénium, Zinc, Glutathion peroxydase 1, SNP C/T rs1050450, Sélénoprotéine P, SNP G/A (rs3877899), MDA.

Summary

Bipolar disorder (BD) is one of the most disabling and severe psychiatric pathologies. It is characterized by episodes of mania and depression, alternating with periods of normal behavior. It is a complex and multifactorial disorder resulting from genetic, environmental, and developmental risk factors, although there is no consensus on identifying these factors.

The main objective of this thesis was to study the interrelationship between nutritional and genetic factors and their impact on BD in the population of Tlemcen province.

A survey conducted on 105 patients and 157 healthy controls helped to outline an epidemiological profile of BD patients in the study region. Men are the most affected by these disorders with a sex ratio of 2. Heredity is a strong vulnerability factor for BD, as individuals with relatives with psychiatric disorders are 27 times more likely to develop BD in our population. Furthermore, the impact of BD on patients' social life is significant, as most are exposed to academic and marital failure, unemployment, and tobacco dependence.

Evaluation of the dietary profile in macro and micronutrients was undertaken on 41 cases and 65 controls. It revealed inadequate dietary intakes of copper, zinc, selenium, and iron.

Plasma levels of micronutrients revealed metallic dyshomeostasis. Plasma zinc levels in BD patients are lower than those in controls (0.6 ± 0.1 mg/L vs 0.7 ± 0.1 mg/L; $p < 0.05$). The same applies to plasma selenium (62.1 ± 10.0 μ g/L vs 74.9 ± 11.1 μ g/L, $p < 0.05$). As for copper, a high level was observed in cases (1.3 ± 0.1 mg/L vs 1.1 ± 0.2 mg/L, $p < 0.05$). Regarding the impact of these trace elements on oxidative/antioxidant system parameters, no difference was observed between cases and controls. The parameters targeted are glutathione peroxidase (GPX1), glutathione, and malondialdehyde (MDA) levels. Analysis of Cu/Zn, Cu/Se, Zn/Se ratios showed a significant difference between cases and controls regarding Cu/Zn and Cu/Se ratios in BD patients. Furthermore, the Cu/Zn ratio is negatively correlated with MDA levels in patients.

A single nucleotide polymorphism (SNP) in exon 2 of GPX1, the C/T (rs1050450) which alters the amino acid sequence (Pro/Leu) is associated with different pathologies. Similarly, the SNP of selenoprotein P, the G/A (rs3877899). The region of interest was sequenced in cases and controls. No difference in genotypic and allelic frequencies was observed between cases and controls.

The results of this thesis highlight the importance of considering the complex interactions between nutrition, metallic homeostasis, oxidative/antioxidant system, and genetic profile in understanding and managing bipolar disorders and their comorbidities.

Keywords: Bipolar Disorder, Copper, Selenium, Zinc, Glutathione peroxidase 1, SNP C/T rs1050450, Selenoprotein P, SNP G/A rs G/A (rs3877899), MDA.

ملخص

يعد اضطراب ثنائي القطب أحد أكثر الأمراض النفسية خطورة وإعاقة. ويتميز بنوبات من الهوس والاكتئاب، تتناوب مع فترات من السلوك الطبيعي. وهو مرض معقد ومتعدد العوامل ينشأ من عوامل الخطر الوراثية والبيئية والتنموية، على الرغم من أن تحديد هذه العوامل لم يتم الإجماع عليه

كان الهدف الرئيسي لهذه الرسالة هو دراسة العلاقة المتبادلة بين العوامل الغذائية والوراثية وتأثيرها على مرض ثنائي القطب لدى سكان ولاية تلمسان

قد أتاح المسح الذي تم إجراؤه على 105 مريض و157 من الأصحاء رسم صورة وبائية لمرضى ثنائي القطب في منطقة الدراسة. الرجال هم الأكثر تأثراً بهذه الاضطرابات حيث تبلغ نسبة الجنس 2. تعتبر الوراثة عاملاً قوياً في التعرض للإصابة بثنائي القطب حيث أن الأشخاص الذين لديهم أقارب يعانون من اضطرابات نفسية لديهم خطر الإصابة بثنائي القطب بنسبة 27 مرة بين سكاننا. وبالإضافة إلى ذلك، فإن تأثير ثنائي القطب على الحياة الاجتماعية للمرضى كبير لأن معظمهم يتعرضون للفشل التعليمي والزواجي والبطالة والإدمان على التبغ

تم إجراء تقييم للملف الغذائي من حيث العناصر الغذائية الكبرى والصغرى على 41 حالة و65 مجموعة مراقبة. وكشف عن عدم كفاية النظام الغذائي من النحاس والزنك والسيلينيوم والحديد

كشفت قياسات المغذيات الدقيقة في البلازما عن خلل التوازن المعدني. تكون مستويات الزنك في البلازما لدى مرضى ثنائي القطب أقل من تلك الموجودة في المجموعة الضابطة 0.1 ± 0.6 ملغم / لتر مقابل 0.1 ± 0.7 ملغم / لتر $p < 0.05$ وينطبق الشيء نفسه على سيلينيوم البلازما $10. \pm 62.1$ ميكروغرام / لتر مقابل 11.1 ± 74.9 ميكروغرام / لتر بالنسبة للنحاس فقد لوحظ وجود مستوى مرتفع في الحالات 0.1 ± 1.3 ملغم/لتر مقابل 0.2 ± 1.1 ملغم/لتر، $p < 0.05$

فيما يتعلق بتأثير هذه العناصر النزرة على معلمات نظام الأكسدة/مضادات الأكسدة، لم نلاحظ أي فرق بين الحالات والضوابط المعلمات المستهدفة هي سيلينوبروتين الجلوتاثيون بيروكسيداز GPX1 الجلوتاثيون ومستوى MDA مالونديالدهيد

أظهر تحليل نسب Zn/Se و Cu/Se و Cu/Zn اختلافًا كبيرًا بين الحالات والضوابط فيما يتعلق بنسب Cu/Zn و Cu/Se لدى مرضى ثنائي القطب من ناحية أخرى، ترتبط نسبة النحاس/الزنك بشكل سلبي مع مستويات MDA لدى المرضى

يرتبط تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة SNP على مستوى الإكسون 2 (rs1050450) C/T، GPX1 الذي يغير تسلسل الأحماض الأمينية (برو/ليو) ارتباطًا بمختلف الأمراض بالإضافة إلى بروتين السيلينيوم G/A P (rs3877899) تم تسلسل منطقة الاهتمام لدى الحالات والشهود لم يتم ملاحظة أي فرق في الترددات الجينية والاليلية بين الحالات والشهود

تسلط نتائج هذه الأطروحة الضوء على أهمية مراعاة التفاعلات المعقدة بين التغذية وتوازن المعادن ونظام الأكسدة/مضادات الأكسدة والملف الجيني في فهم وإدارة الاضطرابات ثنائية القطب والأمراض المصاحبة لها

الكلمات الرئيسية الاضطراب ثنائي القطب، النحاس، السيلينيوم، الزنك، الجلوتاثيون بيروكسيداز 1
MDA، rs3877899 G/A، Selenoprotein P، C/T rs1050450 SNP،

Production scientifique

1. Publications

1.1 Articles

Chebieb, I., Medjati, N.D., Harek, Y. *et al.* Imbalance of Plasma Copper and Zinc Levels and the Association between the Cu/Zn Ratio and Lipid Peroxidation in Algerian Bipolar Patients. *Biol Trace Elem Res* **202**, 2450–2456 (2024). <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03858-y>.

2. Communications

2.1. Communications internationales

Chebieb, I., Medjati, N.D., Dali-sahi, M., Harek, Y. EVALUATION DE L'APPORT EN QUELQUES GROUPES D'ALIMENTS CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLES DE L'HUMEUR DANS LA WILAYA DE TLEMCCEN. 1er Séminaire international sur la pollution, la santé, l'environnement et la biosurveillance. Skikda ; Décembre, 27 -28, 2021

Chebieb, I., Medjati, N.D., Dali-sahi, M., Harek, Y. LES MICRONUTRIMENTS ET LES TROUBLRS NEUROPSYCHIATRIQUES. 4ème Congrès International de la Société Algérienne de Nutrition. Oran ; Octobre, 16 -17, 2021.

Chebieb, I., Medjati, N.D., Dali-sahi, M., Harek, Y. ETUDE EPIDIMIOLOGIQUE DES TROUBLES PSYCHAITRIQUES CHEZ UNE POPULATION DE L'OEUST ALGERIEN Séminaire International sur la Biodiversité, Environnement et Santé. Tlemcen ; Septembre, 21-22, 2021.

Chebieb, I., Medjati, N.D., Dali-sahi, M., Harek, Y. EVALUATION DES FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS A L'APPARITION DE TROUBLE BIPOLAIRE DANS UNE POPULATION DE L'OUEST ALGERIEN. 5^{ème} Conférence International de biochimie et Génétique Médicale. Alger ; Juillet, 2-3, 2020.

Chebieb, I., Missoum, N., Dali-sahi, M, Medjati, N.D., Ghalem, S. LRRK2 PROTEIN INHIBITORS DURING PARKINSON'S PATHOLOGY. 3^{ème} Conférence Internationale Biosciences - Biotechnologies et Cancer. Oran; Décembre, 6-7 2019.

2.2.Communications nationales

Chebieb, I. Medjati, N.D., Kalaidji, M.S., Dali-sahi, M., Harek, Y. ETUDE COMPARATIVE DU REGIME ALIMENTAIRE ENTRE DES PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLES DE L'HUMEUR ET DES VOLONTAIRES SAINS DE LA WILAYA DE TLEMCCEN. Le deuxième séminaire national sur la nutrition et la santé « Santé et nutrithérapie ». Chlef ; May 30-31, 2023.

Chebieb, I. Medjati, N.D., Dali-sahi, M., Harek, Y. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DE TROUBLE DEPRESSIF CHEZ UNE POPULATION DE L'OUEST ALGERIEN. L'interdisciplinarité entre l'anthropologie, la santé et la sociologie dans le domaine de la recherche scientifique - réalité et perspectives. Tlemcen ; Octobre, 26-27, 2021.

Liste des figures

CHAPITRE 1

Figure 1. Les moyennes d'IMC entre hommes et femmes selon les différentes stratégies thérapeutiques..... 24

CHAPITRE 3

Figure 3.1. Taux plasmatiques du Zn, Cu, et Se dans la population d'étude. Des différences significatives ont été observées dans la concentration plasmatique de Zn (A), du Cu (B) et Se (C) ;***p<0,001, ****p<0,0001..... 67

Figure 3.2. Coefficients de corrélation entre les niveaux plasmatiques de Zn, Cu et Se et les paramètres de stress chez les cas (A) et témoins (B). *p< 0,05, **p< 0,01 et ***p< 0,001..... 69

Figure 3.3. Comparaison entre les ratios Cu/Zn (A), Cu/Se (B) et Zn/Se (C) dans la population d'étude; ****p<0,0001, ns : non significative. 70

Figure 3.4. Représentation schématique de la corrélation entre le rapport plasmatique Cu/Zn et MDA chez les patients (A) et les témoins (B)..... 71

CHAPITRE 4

Figure 4.1. La teneur en sélénium plasmatique selon le SNP rs1050450C>T [GPx1] et rs3877899 G>A [SEPP1] dans la population d'étude..... 96

Figure 4.2. L'activité de la GPX1 selon le SNP rs1050450C>T [GPx1] et rs3877899 G>A [SEPP1] dans la population d'étude..... 96

Liste des tableaux

CHAPITRE 1

| | |
|--|----|
| Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques des patients..... | 22 |
| Tableau 2. Les comorbidités associées au trouble bipolaire | 23 |
| Tableau 3. Les caractéristiques cliniques des patients bipolaires | 24 |
| Tableau 4. Caractéristiques sociodémographiques de la population cas/témoins..... | 26 |
| Tableau 5. Les différences dans les comorbidités entre cas et témoins | 27 |
| Tableau 6. Modèle prédictif dans la population générale | 28 |
| Tableau 7. Modèle prédictif dans la population avec TB | 28 |
| Tableau 8. Odds ratios et intervalles de confiance à 95 % du modèle de régression logistique binaire des paramètres sociodémographiques dans la population générale. | 29 |

CHAPITRE 2

| | |
|--|----|
| Tableau 2.1. Caractéristiques générales de la population d'étude | 47 |
| Tableau 2.2. Les apports alimentaires quotidiens de la population d'étude | 48 |
| Tableau 2.3. Les fréquences de consommations de différents groupes d'aliments dans la population d'étude..... | 50 |

CHAPITRE 3

| | |
|--|----|
| Tableau 3.1. Caractéristiques générales de la population d'étude | 66 |
| Tableau 3.2. Répartition des concentrations plasmatiques de Zn, Cu et Se chez les cas et témoins selon les plages de références internationales. | 68 |
| Tableau 3.3. Les niveaux plasmatiques des paramètres du système oxydant/antioxydant | 69 |
| Tableau 3.4. Associations entre les différents ratios et les paramètres de stress | 71 |

CHAPITRE 4

| | |
|---|----|
| Tableau 4.1. Distribution des fréquences génotypiques et alléliques dans la population d'étude | 95 |
| Tableau 4.3. Association du polymorphisme GPX1 rs1050450 C>T A aux différents paramètres dans la population générale | 97 |
| Tableau 4.5. Association du polymorphisme SEPP1 rs3877899 G>A aux différents paramètres dans la population d'étude..... | 98 |

Liste abrégations

| | | | |
|-------------------|---|--------------|--|
| ADN : | Acide Désoxyribonucléique | COMT: | Catéchol-O-Méthyl-Transférase |
| AAP : | Association Américaine de Psychiatrie | GDNF; | Facteur neurotrophe dérivé de la glie |
| ROS : | Espèces Réactives de l'Oxygène | NGF: | Facteur de croissance nerveuse |
| GPX : | Glutathion Peroxydase | | |
| t-Bu-OOH : | hydroperoxyde de tert-butyle | | |
| IL: | Interleukine | | |
| CIM : | Classification Internationale des Maladies | | |
| SEPP1 : | Sélénoprotéine P | | |
| ApoER2 : | Apolipoprotéine E2 des cellules endothéliales vasculaires cérébrales | | |
| BP-NOS : | Trouble Bipolaire non Spécifié | | |
| LCR : | Liquide Céphalorachidien | | |
| MDA : | Malondialdéhyde | | |
| DSM | Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux ou | | |
| MAO : | Monoamine Oxydase | | |
| OMS : | Organisation Mondiale de la santé) | | |
| SNP : | Polymorphisme d'un Seul Nucléotide | | |
| CRP : | Protéine C-Réactive | | |
| PMD : | Psychoses Manic-Depressive | | |
| NMDA : | Récepteur au N-méthyl-D-aspartate | | |
| RDA : | Recommended Dietary Allowance | | |
| Sec : | Sélénocystéine | | |
| TB : | Trouble Bipolaire | | |
| SNC: | Système nerveux centrale | | |
| TNF-à: | Facteur de nécrose tumorale | | |
| Se: | Sélénium | | |
| BDNF: | Facteur neurotrophique dérivé du cerveau | | |
| 5-HT1A: | Récepteur de la Sérotonine 1A | | |

Table des matières

| | |
|---|-----|
| Dédicaces | II |
| REMERCIEMENTS | III |
| Résumé | IV |
| Summary | V |
| ملخص..... | VI |
| Production scientifique..... | VII |
| Liste des figures | IX |
| Liste des tableaux | X |
| Liste abrégées | XI |
| Introduction générale | 1 |
| Références | 10 |
| CHAPITRE 1 Profil épidémiologique des patients atteints de troubles bipolaires dans la wilaya de Tlemcen | |
| 1. Introduction | 18 |
| 2. Matériel et méthodes | 19 |
| 2.1 Population d'étude | 19 |
| 2.2 Variables d'intérêt | 19 |
| 2.3. Analyses statistiques..... | 20 |
| 3. Résultats | 21 |
| 3.1. Analyse descriptive de la population avec trouble bipolaire | 21 |
| 3.1.1 Caractéristiques sociodémographiques | 21 |
| 3.1.2 Comorbidités associées | 23 |
| 3.1.3 Caractéristiques cliniques | 23 |
| 3.1.4 Effet du traitement sur l'Indice de Masse Corporelle | 24 |
| 3.2. Etude analytique du trouble bipolaire..... | 25 |
| 3.2.1 Caractéristiques sociodémographiques | 25 |
| 3.2.2 Comorbidités associées | 27 |
| 3.3. Modèles de prédiction | 28 |
| 3.3.2 Modèles de prédiction dans la population atteinte de trouble bipolaire | 28 |
| 3.4. Impact du TB sur les paramètres sociodémographiques des patients bipolaires..... | 29 |
| 4. Discussion | 29 |
| 5. Conclusion..... | 35 |
| Références | 36 |

CHAPITRE 2 Profil alimentaire de patients atteints de troubles bipolaires

| | |
|--|----|
| 1. Introduction | 43 |
| 2. Matériel et Méthodes..... | 44 |
| 2.1 Population d'étude | 44 |
| 2.2 Évaluation de l'apport alimentaire | 45 |
| 2.3 Analyses statistiques..... | 46 |
| 3. Résultats | 46 |
| 3.1 Caractéristiques de la population d'étude..... | 46 |
| 3.2 Les apports alimentaires | 47 |
| 3.3 Evaluation de la fréquence de consommation des différents groupes d'aliments | 48 |
| 4. Discussion | 50 |
| 5. Conclusion..... | 55 |
| Références | 56 |

CHAPITRE 3 Impact de la dyshoméostasie métallique sur le trouble bipolaire

| | |
|---|----|
| 1. Introduction | 62 |
| 2. Matériel et méthodes | 63 |
| 2.1 Population de l'étude | 63 |
| 2.2. Détermination des concentrations plasmatiques du zinc, cuivre et sélénium..... | 64 |
| 2.3. Détermination des marqueurs du système oxydant/antioxydant | 64 |
| 2.4 Analyses Statistiques | 65 |
| 3. Résultats | 66 |
| 3.1 Description de la population d'étude | 66 |
| 3.2 Le statut en éléments traces | 67 |
| 3.3 Marqueurs du système oxydant/antioxydant | 68 |
| 3.4 Analyse bi-variée des différents paramètres..... | 69 |
| 3.5 Evaluation de l'homéostasie des éléments traces | 70 |
| 3.6 Etude de l'association entre les différents ratios et les paramètres de stress..... | 70 |
| 4. Discussion | 71 |
| 5. Conclusion..... | 76 |
| Références | 77 |
| Article..... | 83 |

CHAPITRE 4 Impact des polymorphismes d'un seul nucléotide du gène de la GPX1 et de la sélénoprotéine P sur le trouble bipolaire

| | |
|--------------------------------|----|
| 1. Introduction | 92 |
| 2. Matériel et Méthodes..... | 92 |
| 2.1 Population de l'étude..... | 93 |

| | |
|--|-----|
| 2.2 Extraction d'ADN | 93 |
| 2.3 Génotypage : | 93 |
| 2.4 Analyses statistiques | 93 |
| 3. Résultats | 94 |
| 3.1 Les caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude | 94 |
| 3.2 La distribution des génotypes et des fréquences alléliques | 95 |
| 3.3 Evaluation de la teneur en sélénium plasmatique selon les deux génotypes du SNP du GPX1 et du SePP1 | 95 |
| 3.4 Evaluation l'activité de la GPX1 érythrocytaire selon les deux génotypes du SNP du GPX1 et du SePP1 | 96 |
| 3.5 Association du polymorphisme rs1050450 C>T [GPX1] avec les différentes variables sociodémographiques, cliniques et les paramètres du système oxydant/antioxydant | 97 |
| 3.6 Association du polymorphisme SEPP1 rs3877899 G>A aux différentes variables sociodémographiques, cliniques et paramètres du système oxydant/antioxydant | 98 |
| 4. Discussion | 99 |
| 5. Conclusion | 102 |
| Références | 103 |
| Conclusion générale et perspectives | 107 |
| Annexes | 110 |

Introduction générale

Les troubles psychiatriques sont les pathologies les plus énigmatiques en médecine. Bien que leur existence soit connue depuis des millénaires et que leur impact sur la santé publique soit bien documenté, on sait peu de choses sur leurs facteurs de risque et sur leur neurobiologie fondamentale, malgré un corpus de recherche considérable. Ces troubles affectent les fonctions telles que l'humeur, le comportement, la perception et la cognition, qui sont beaucoup plus difficiles à localiser, quantifier et modéliser (**Porter, 2003; Sullivan and Geschwind, 2019**).

Au cours de la vie quotidienne normale, les fluctuations de l'humeur sont courantes et résultent d'événements stressants ou agréables. Cependant, des sautes d'humeur sévères et persistantes qui entraînent une détresse psychologique et des troubles du comportement peuvent être symptomatiques d'un trouble affectif sous-jacent. Les troubles affectifs sont classés selon un spectre allant des troubles dépressifs unipolaires aux troubles bipolaires (**Vieta et al., 2018**).

Le concept de trouble bipolaire (TB) a connu une évolution au fil du temps, depuis la découverte de la manie et de la mélancolie jusqu'à l'utilisation actuelle du terme de trouble bipolaire, en passant par différentes appellations telles que la folie circulaire et la psychose maniaco-dépressive (PMD) (**Roi, 2021**).

Le diagnostic des troubles bipolaires repose sur une évaluation clinique complète et complétée, lorsque cela est possible, par des informations provenant de tiers (par exemple, des membres de la famille). Malheureusement, il n'existe aucun bio-marqueur qui éclaire le diagnostic, le pronostic ou le résultat du traitement des troubles bipolaires (**McIntyre et al., 2020**).

Aujourd'hui, deux systèmes de classifications existent et ils sont admis majoritairement par tous. Il s'agit de la classification internationale des maladies ou CIM publiée sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) et le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM) réalisé par l'Association Américaine de Psychiatrie(AAP) (**Roi, 2021**).

Le DSM classe le trouble bipolaire en quatre sous-types principaux : le trouble bipolaire I, le trouble bipolaire II, la cyclothymie et le trouble bipolaire non spécifié (**American Psychiatric Association, 2013**).

Le trouble bipolaire I est défini par des épisodes maniaques qui peuvent se manifester par des délires, des hallucinations, un excès de confiance, de la grandeur, du bavardage, une désinhibition extrême, de l'irritabilité, une diminution du besoin de sommeil et une humeur très élevée (**Carvalho et al., 2020**). Le diagnostic de type I nécessite au moins un épisode maniaque

avec ou sans épisodes de dépression. Les épisodes maniaques peuvent compromettre le fonctionnement psychosocial au point de nécessiter une hospitalisation (**Carvalho et al., 2020**).

Le trouble bipolaire II nécessite au moins un épisode hypomaniaque et un épisode dépressif, il se caractérise principalement par des épisodes dépressifs qui alternent avec l'hypomanie plutôt qu'avec la manie (**Carvalho et al., 2020**). L'hypomanie est définie de la même manière que la manie, mais avec un seuil plus bas pour les symptômes de moindre gravité ; c'est-à-dire que les symptômes ne causent pas d'altération sociale ou professionnelle et ne nécessitent pas une hospitalisation et ne sont pas de nature psychotique (**Vieta et al., 2018**).

Le trouble cyclothymique est plus léger que le trouble bipolaire et se caractérise par des sautes d'humeur entre des états dépressifs légers et des états hypomaniaques, durant au moins deux ans (**Carvalho et al., 2020**).

Le trouble bipolaire non spécifié (BP-NOS) comprend des caractéristiques bipolaires qui ne répondent pas aux critères d'un trouble bipolaire spécifique (**Towbin et al., 2013**).

Dans le monde, cette pathologie est classée comme la 17^{ème} source d'invalidité parmi toutes les maladies (**Vigo et al., 2016**). L'initiative mondiale d'enquête sur la santé mentale a rapporté des estimations de prévalence au cours de la vie et sur 12 mois des TB à 2,4 % et 1,5 %, respectivement (**Merikangas et al., 2011**). La prévalence du trouble bipolaire I est similaire chez les hommes et les femmes, tandis que le trouble bipolaire II survient plus fréquemment chez les femmes.

En Afrique, les quelques données provenant d'enquêtes menées au Nigeria et en Éthiopie ont indiqué une estimation de prévalence à vie de 0,1 % à 1,83 %, respectivement (**Esan and Esan, 2016**).

En Algérie, de larges études épidémiologiques n'ont pas été menées. L'OMS a estimé que les troubles neuropsychiatriques en Algérie contribuent à 13,1 % de la charge mondiale de morbidité (**Benmebarek, 2017**).

Bien que de nombreux facteurs et mécanismes aient été proposés pour expliquer la physiopathologie du TB, son étiopathologie définitive reste inconnue. Néanmoins, le TB implique une interaction entre plusieurs facteurs génétiques, neurochimiques et environnementaux (**Manji et al., 2011**).

Il est désormais clair que le TB est hautement héréditaire, très hétérogène, polygénique, et chevauche génétiquement avec d'autres troubles psychiatriques (**O'Connell and Coombes,**

2021). Des études sur des jumeaux montrant des taux d'héritabilité pouvant atteindre 70 à 80 % (Edvardsen et al., 2008; McGuffin et al., 2003). Les résultats d'étude des gènes liés au TB, ont identifié plusieurs gènes, dont certains codent pour des canaux ioniques, des transporteurs de neurotransmetteurs et des composants synaptiques (Green et al., 2013; Hou et al., 2016; Stahl et al., 2019). Cependant, aucun de ces polymorphismes génétiques n'a démontré une pénétrance élevée ou un effet important. Les altérations épigénétiques, telles que la méthylation de l'ADN et les ARN long non codants, sont également impliquées dans les mécanismes de risque/résilience du TB, notamment chez les descendants de parents atteints de TB (Duffy et al., 2019; Fries et al., 2017, 2016).

L'hypothèse de déséquilibre dans la neurotransmission monoaminergique serait liée de manière causale aux symptômes de la dépression et de la manie. Cette hypothèse est initialement formulée comme une carence des catécholamines et/ou d'indolamines dans le cerveau (Coppin, 1967; Schildkraut, 1965). Elle s'est ensuite étendue pour inclure les rôles des récepteurs des neurotransmetteurs, des transporteurs, des enzymes catabolisantes et d'autres systèmes neurobiologiques (Hamon and Blier, 2013; Heninger et al., 1996). Certains gènes tels que Le transporteur de la sérotonine (SLC6A4) de dopamine (SLC6A3), le récepteur de la dopamine D4(DRD4), qui codent pour des composés influencent directement la neurotransmission monoaminergique sont aussi associés au trouble bipolaire (Craddock et al., 2001; Rivera et al., 2009; Serretti and Mandelli, 2008).

Les neurotrophines dans le trouble bipolaire suscitent un grand intérêt en raison de leur rôle dans la survie neuronale, la croissance, la formation synaptique et la plasticité cellulaire (Kalb, 2005). Des facteurs tels que le facteur de croissance nerveuse (NGF), le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), sont les plus fréquemment étudiés dans les troubles psychiatriques (Kalb, 2005). Un polymorphisme du BDNF au codon 66 (Val66Met) a été associé à de nombreux cas de trouble bipolaire (Craddock et al., 2001).

L'hypothèse mitochondriale suggère une dysfonction mitochondriale déclenchée par une phosphorylation oxydative élevée, une production de glycolytes, une réduction de l'énergie, ainsi qu'une morphologie et une distribution mitochondriales anormales (Scaini et al., 2016). Chez les patients atteints de TB, le nombre de mitochondries endommagées dépasse la capacité de mitophagie, ce qui conduit à l'apoptose comme voie dominante pour minimiser les dommages tissulaires (Scaini et al., 2017).

La dysfonction immunitaire dans le TB est liée à des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-4, l'IL-1b, l'IL-6, le TNF-alpha, le sIL-2R et le STNFR1, chez les patients comparés aux témoins. Une revue récente suggère un rôle crucial de la réponse immunitaire pendant la douleur et la dépression (**Rosenblat and McIntyre, 2017; Sayana et al., 2017**).

De plus, de nombreuses études ont apporté des preuves d'une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de stress oxydatif chez les patients atteints de TB (**Brown et al., 2014**). Des preuves répétées ont documenté des altérations dans plusieurs aspects de la régulation du stress oxydatif, notamment la production de ROS et la diminution de la capacité antioxydante. Des méta-analyses ont montré des niveaux significativement plus élevés de marqueurs de peroxydation lipidique, des dommages à l'ADN/ARN et d'oxyde nitrique dans le TB (**Andreazza et al., 2008; Brown et al., 2014**).

Pour le maintien du bon fonctionnement des mécanismes de défense contre le stress oxydatif, un statut adéquat en micronutriments est essentiel.

Actuellement, en raison de changements importants dans les facteurs de mode de vie, qui comprennent notamment l'adoption de certains modèles alimentaires, on assiste à l'émergence de plus en plus de maladies chroniques non transmissibles (**Branca et al., 2019**). Ces modèles alimentaires sont caractérisés par un processus de "transition nutritionnelle", marquée par un passage mondial de l'alimentation traditionnelle vers des régimes dits "occidentalisés", riches en aliments énergétiques transformés, en sucres raffinés, en acides gras trans, avec une consommation insuffisante d'aliments d'origine végétale et un apport insuffisant en macro et micronutriments, accompagné d'un déséquilibre entre l'apport calorique et l'activité physique (**Logan and Jacka, 2014**).

Il a été estimé que les facteurs alimentaires sont responsables de 10,9 millions de décès et de 255 millions d'années de vie ajustées en fonction de l'incapacité (GBD 2017 Risk Factor Collaborators, 2018). Pour ces raisons, il existe un intérêt croissant pour la "psychiatrie nutritionnelle", qui vise à décrire et comprendre la relation entre les facteurs alimentaires et les troubles mentaux (**Lassale et al., 2019**).

Les fonctions mentales ont des bases biochimiques, de sorte que la perturbation de ces mécanismes neurochimiques en raison de déficit ou d'excès d'éléments traces peut avoir des conséquences mentales (**Janka, 2019**).

Le zinc est le deuxième métal trace le plus abondant dans le corps humain après le fer. L'influence du zinc sur la santé humaine a été observée et décrite pour la première fois par Prasad et al (1963). Dès lors, la recherche sur le zinc a parcouru un long chemin; son rôle en tant que composant structurel dans de nombreuses protéines et sa participation à de nombreuses fonctions cellulaires sont maintenant bien établies (**Maret and Li, 2009; Vallee and Falchuk, 1993**).

Dans le système nerveux central, le zinc est le deuxième cation bivalent le plus abondant. Il se trouve dans toutes les parties du système nerveux central, avec des concentrations élevées dans l'hippocampe, le cortex et l'amygdale. La concentration la plus élevée de zinc dans le cerveau se trouve dans les boutons synaptiques (**Nechifor, 2023**).

Il existe actuellement des preuves qui soutiennent une association entre la dérégulation du Zn et les troubles neuropsychiatriques, tels que la dépression, la maladie d'Alzheimer, bien que ce lien n'ait pas encore été complètement expliqué.

Le zinc module à la fois la neurotransmission excitatrice et inhibitrice dans le cerveau reconnu dans la pathogénèse du TB. Ce cation est important pour l'équilibre entre l'activité des systèmes glutamatergiques et GABAergiques (acide γ -aminobutyrique) dans le cerveau (**Paoletti et al., 2009**). En agissant sur la sous-unité NR2A des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), le Zn provoque une inhibition allostérique de ce récepteur et réduit l'action excitatrice du glutamate (**Mlyniec, 2015**). Le rôle du glutamate dans la dépression est corrélé avec des données montrant un niveau de glutamate plus élevé que la normale dans le cortex frontal dans les cas de suicide (**Hashimoto et al., 2007**). La neurotransmission inhibitrice est augmentée par le zinc car cet élément améliore la libération présynaptique de GABA (**Smart et al., 2004**). De cette manière, le zinc tend à restaurer l'équilibre normal entre les systèmes excitateurs et inhibiteurs dans le cerveau.

Par ailleurs, le zinc joue aussi un rôle dans la neurogenèse et la neuroplasticité, avec des propriétés anti-apoptotiques et un rôle important dans le cycle cellulaire (**Prakash et al. 2015**).

Le troisième métal de transition essentiel le plus abondant chez l'homme, est le cuivre. Les concentrations les plus élevées de cet élément sont retrouvées dans le foie et le cerveau (**Lewińska-Preis et al., 2011; Szerdahelyi and Kasa, 1986**). Le cuivre participe à plusieurs processus physiologiques, notamment la pigmentation de la peau, la préservation de l'intégrité des vaisseaux sanguins, la myélinisation, l'homéostasie du fer, la défense antioxydante et la synthèse des neurotransmetteurs (**Bulcke et al., 2017; Pohanka, 2019**).

Ces divers rôles sont dus à ses deux états d'oxydation, Cu(I)/Cu⁺ (ion cuivreux) et Cu(II)/Cu²⁺ (ion cuivrique), qui lui confèrent la capacité d'agir soit comme un récepteur soit comme un donneur d'électrons (**Festa and Thiele, 2011**).

Le cerveau est le deuxième organe, après le foie, qui accumule la plus grande quantité de cuivre (**Bush, 2000**). Le cuivre est disponible pour les cellules cérébrales à partir du sang ou du liquide céphalorachidien (LCR) (**Zheng and Monnot, 2012**). Dans le cerveau, les concentrations les plus élevées de cuivre ont été mesurées dans la substantia nigra. Des niveaux élevés de cuivre ont également été détectés dans le cervelet, l'hippocampe, l'hypothalamus, le bulbe olfactif et le cortex (**Kardos et al., 2018; Montes et al., 2014**).

Le cuivre est un élément qui joue un rôle important dans de nombreux aspects de l'action et de la physiopathologie du système nerveux central (SNC), associés à l'étiologie des troubles mentaux, avec une emphase particulière sur les troubles de l'humeur (**Siwek et al., 2005**). Les concentrations physiologiques de cuivre, participent à l'activation d'enzymes dépendantes de cet élément impliquées dans la transmission des catécholamines, telles que la dopamine beta-hydroxylase, la monoamine oxydase et la tyrosine hydroxylase (**Heninger et al., 1996; Sapru et al., 1989; Solomons, 1988**). Le cuivre est également un élément nécessaire au bon fonctionnement du cytochrome C oxydase et de la superoxyde dismutase Cu/Zn. Ces enzymes sont impliquées dans l'élimination des espèces réactives de l'oxygène (**Carri et al., 2003; Strausak et al., 2001**). Des changements pathologiques dans la concentration de cuivre peuvent conduire à une surproduction des ROS avec une intensification ultérieure du stress oxydatif - un phénomène résultant en une dysfonction, des dommages et même la mort neuronale. De plus en plus de données indiquent la présence et l'intensification du stress oxydatif dans le cours de la dépression et du trouble bipolaire (**Siwek et al., 2013**).

Des études suggèrent aussi que le cuivre agit comme un antagoniste non compétitif du complexe récepteur NMDA et interfère indirectement avec la liaison du glutamate et de la glycine au récepteur (**Siwek et al., 2005; Trombley and Shepherd, 1996; Vlachová et al., 1996**). Le cuivre affecte également les facteurs neurotrophiques tels que le BDNF et le NGF (**Birkaya and Aletta, 2005; Hwang et al., 2007**).

La plupart des ions cuivre sont attachés à la céruloplasmine plasmatique, qui est l'une des protéines de la phase aiguë impliquée 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 (**Maes, 1995; Maes et al., 1992**).

Depuis la découverte du sélénium par le chimiste suédois Jöns Jacob Berzelius en 1817, l'histoire du sélénium a connu des périodes de lumière et d'ombre. Initialement, il a été utilisé pour ses propriétés électriques et photoélectriques et son premier usage médical remonte à 1911 (**Schrauzer and Surai, 2009**). Un an plus tard, la publication de Delbet (1912) qui rapportait le décès de patients ayant reçu de fortes doses de sélénite de sodium a mis fin à toutes applications thérapeutiques et par la suite, l'élément était déclaré lui-même cancérigène par Nelson et al en (1943). Ce n'est qu'en 1957 que les scientifiques ont rassemblé des preuves sur le caractère essentiel de cet l'oligoélément pour l'homme et les animaux (Nelson, 1943; Rayman, 2000).

Le génome humain code pour 25 sélénoprotéines où le sélénium est intégré sous forme de l'acide aminé séléno-cystéine Se-Cys. Le codon stop UGA insère spécifiquement la Se-Cys.

Dans le corps, il existe une hiérarchie de distribution du Se dans différents tissus ou organes (**Berry, 2005**). Les tissus cérébraux sont parmi les organes ayant la teneur en sélénium la plus abondante dans le corps humain. En cas de carence alimentaire en sélénium, la teneur en sélénium et le niveau d'expression des sélénoprotéines dans le foie, les reins, les poumons et d'autres organes humains seront réduits. Cependant, une teneur en sélénium plus élevée et un niveau d'activité des sélénoprotéines plus stable peuvent être maintenus dans les tissus cérébraux centraux, montrant ainsi que les tissus cérébraux ont des avantages spéciaux pour l'absorption du sélénium. Les essais de transcription indiquent que les neurones, les astrocytes et les petites cellules gliales dans le cerveau peuvent exprimer diverses sélénoprotéines. Les régions présentant la plus forte teneur en sélénoprotéines sont l'hippocampe, la zone olfactive et le cortex cérébelleux cortical (**Ding et al., 2023**).

La carence en sélénium a été liée à des troubles neurologiques et au déclin cognitif. Cependant, son rôle causal dans l'étiologie des maladies reste à établir (**Ghimire et al., 2019**).

Vingt pour cent du sélénium total dans le cerveau est incorporé dans la famille d'enzymes de la glutathion peroxydase (GPX), qui sont responsables de catalyser la réduction du peroxyde d'hydrogène, des hydroperoxydes organiques et des hydroperoxydes de phospholipides en alcool ou en eau en utilisant le glutathion, le mercaptoéthanol, la cystéine ou d'autres thiols de protéines comme co-substrats réducteurs (**Chen et al., 2014, 2002**).

La GPX1 est une enzyme antioxydante cytoplasmique et mitochondriale majeure, elle est exprimée dans les cellules astrogliales, est responsable de la détoxification des peroxydes d'hydrogène et des hydroperoxydes alkyles, limitant ainsi leurs effets délétères (**Cogun et al.,**

2012). Une activité réduite de cette enzyme a entraîné une plus grande vulnérabilité cérébrale aux dommages oxydatifs induits par divers toxiques. Des souris knock-out pour la GPX1 ont montré une plus grande sensibilité à la toxicité, manifestée par une augmentation marquée de la libération de H₂O₂ et de l'activation de la caspase-3, entraînant ainsi des anomalies urologiques. Il a été démontré que la surexpression de GPX1 est associée à une réduction des lésions neurales liées au stress oxydatif (**Cui et al., 2004; Cutts et al., 1999**). La capacité antioxydante de la GPX1 peut participer à la régulation de la réaction inflammatoire dans le cerveau. La neuroinflammation est la réaction excessive des cellules gliales aux changements pathologiques. Elle se présente généralement sous forme d'une activation excessive et d'une prolifération des microglies et des astrocytes. Les astrocytes GPX1 déficients réduisent le taux de clairance de H₂O₂ entraînant la mort cellulaire (**Liddell et al., 2006; Shin et al., 2018**). Cependant, les souris atteintes de maladies cérébrales ischémiques et surexprimant GPX1 présentent significativement moins d'astrocytes et de microglies suractivés que les souris correspondantes sans surexpression de GPX1 (**Ishibashi et al., 2002**).

La sélénoprotéine P (SEPP1) n'est pas seulement la molécule clé du transport, du stockage et du métabolisme du sélénium, mais aussi le seul donneur de sélénium dans les tissus cérébraux. Elle transfère le sélénium dans les tissus cérébraux à travers le récepteur d'anticorps de l'apolipoprotéine E2 des cellules endothéliales vasculaires cérébrales (ApoER2) pour synthétiser les sélénoprotéines. De plus, SEPP1 a également des effets antioxydants, de détoxification des métaux lourds et neurotrophiques. La suppression du gène qui exprime SEPP1 peut entraîner des lésions nerveuses et même la mort (**Dominiak et al., 2016**).

La déficience en SEPP1 est associée à des déficits neurologiques et à des fonctions motrices altérées. Elle est exprimée à des niveaux élevés dans plus de 90% de la région cérébrale. SEPP1 a été la première sélénoprotéine associée à la signalisation synaptique. De nombreuses études ont démontré que SEPP1 favorise l'activité neuronale et que le thalamus, le tronc cérébral et la neurogenèse hippocampique sont affectés de manière négative lorsqu'elle est sous-exprimée (**Caito et al., 2011; Scharpf et al., 2007**).

Une des raisons du faible niveau de sélénium dans le corps est la prise alimentaire inadéquate. Cependant, des études récentes ont observé l'impact des certains polymorphismes des sélénoprotéines chez les individus en bonne santé et chez les patients atteints de maladies spécifiques, à savoir la glutathion peroxydase et la selenoprotéine P.

Le gène GPX1 est situé sur le bras court du chromosome 3. Un des polymorphismes les plus étudiés est le rs1050450 qui implique une substitution de la Cytosine (C) avec la Thymine (T) dans l'exon 2 entraînant un changement d'acide aminé de la proline (Pro) par la leucine (Leu) dans la position 198 (**Ferreira et al., 2024**). Des études antérieures ont démontré que la présence de l'allèle rare T était associée à une réduction de l'activité de la GPX1 et à une réduction de l'expression de l'ARNm de la GPX1. Le changement de l'acide aminé proline en leucine est supposé altérer les structures secondaire et tertiaire de la protéine, affectant son activité et sa stabilité. En effet, des études *in vitro* ont confirmé une réduction de la thermostabilité de l'enzyme contenant la variante leu (**Donadio et al., 2021**).

Quant au gène de la sélénoprotéine P, il se situe sur le chromosome 5, et il est connu pour avoir plusieurs polymorphismes (**Donadio et al., 2021**). Deux SNP avec des conséquences fonctionnelles ont été décrits. ces deux SNP sont des substitutions G > A : l'un situé dans la région codante, prévu pour changer l'acide aminé alanine en thréonine à la position 235 (rs3877899), et l'autre situé dans la région 3' UTR, importante pour l'insertion de Sec (rs7579). On suppose que rs3877899 régule la stabilité et l'absorption de SELENOP à travers les cellules, et que rs7579 affecte la synthèse de cette sélénoprotéine (**Donadio et al., 2021**). Il a été reporté que les personnes porteuses de l'allèle A/A de rs3877899 présentaient un risque 3,8 fois plus élevé de cancer du sein que l'allèle G/G (**Ferreira et al., 2024**).

La situation de la santé mentale en Algérie est inquiétante. Le peu de données reportées jusqu'à aujourd'hui ne permet pas une compréhension des facteurs de risques du TB ni de sa prise en charge dans notre pays. Notre étude a été conçue avec un objectif principal qui est d'étudier l'interrelation entre des facteurs nutritionnels et génétiques et leur impact sur le TB dans la population de la wilaya de Tlemcen. Pour cela nous allons :

- ✓ étudier le profil épidémiologique et clinique des patients atteints de trouble bipolaire par des approches analytiques afin d'évaluer l'association du TB avec différents paramètres, pouvant constituer des facteurs de risque dans notre population.
- ✓ comparer l'apport alimentaire en micronutriments, ainsi que les principaux groupes d'aliments de patients souffrant de troubles bipolaires, avec ceux de témoins sains et évaluer si ces apports sont en adéquation avec les recommandations internationales.
- ✓ étudier la dyshoméostasie métallique et ses conséquences sur le TB.
- ✓ cibler la variabilité génétique dans deux gènes (GPx1 : rs1050450, SEPP1 : rs3877899) et leurs associations au trouble bipolaire.

Références

- American Psychiatric Association, D., 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. American psychiatric association Washington, DC.
- Andreazza, A.C., Kauer-Sant'Anna, M., Frey, B.N., Bond, D.J., Kapczinski, F., Young, L.T., Yatham, L.N., 2008. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders* 111, 135–144.
- Benmebarek, Z., 2017. Psychiatric services in Algeria. *Bjpsych International* 14, 10–12.
- Berry, M.J., 2005. Insights into the hierarchy of selenium incorporation. *Nature genetics* 37, 1162–1163.
- Birkaya, B., Aletta, J.M., 2005. NGF promotes copper accumulation required for optimum neurite outgrowth and protein methylation. *Journal of neurobiology* 63, 49–61.
- Branca, F., Lartey, A., Oenema, S., Aguayo, V., Stordalen, G.A., Richardson, R., Arvelo, M., Afshin, A., 2019. Transforming the food system to fight non-communicable diseases. *Bmj* 364.
- Brown, N.C., Andreazza, A.C., Young, L.T., 2014. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. *Psychiatry research* 218, 61–68.
- Bulcke, F., Dringen, R., Scheiber, I., 2017. Neurotoxicity of Copper *Adv Neurobiol* 18: 313–343.
- Bush, A.I., 2000. Metals and neuroscience. *Current opinion in chemical biology* 4, 184–191.
- Caito, S.W., Milatovic, D., Hill, K.E., Aschner, M., Burk, R.F., Valentine, W.M., 2011. Progression of neurodegeneration and morphologic changes in the brains of juvenile mice with selenoprotein P deleted. *Brain research* 1398, 1–12.
- Carri, M.T., Ferri, A., Cozzolino, M., Calabrese, L., Rotilio, G., 2003. Neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis: the role of oxidative stress and altered homeostasis of metals. *Brain research bulletin* 61, 365–374.
- Carvalho, A.F., Firth, J., Vieta, E., 2020. Bipolar disorder. *New England Journal of Medicine* 383, 58–66.
- Chen, P., Wang, L., Wang, Y., Li, S., Shen, L., Liu, Q., Ni, J., 2014. Phosphoproteomic profiling of selenate-treated Alzheimer's disease model cells. *PloS one* 9, e113307.
- Chen, Y., Cai, J., Murphy, T., Jones, D.P., 2002. Overexpressed human mitochondrial thioredoxin confers resistance to oxidant-induced apoptosis in human osteosarcoma cells. *Journal of Biological Chemistry* 277, 33242–33248.
- Cogun, H.Y., Fırat, Özgür, Fırat, Özge, Yüzereroğlu, T.A., Gök, G., Kargin, F., Kötemen, Y., 2012. Protective effect of selenium against mercury-induced toxicity on hematological and biochemical parameters of *Oreochromis niloticus*. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 26, 117–122.
- Coppen, A., 1967. The biochemistry of affective disorders. *The British Journal of Psychiatry* 113, 1237–1264.
- Craddock, N., Dave, S., Greening, J., 2001. Association studies of bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 3, 284–298.
- Cui, K., Luo, X., Xu, K., Murthy, M.V., 2004. Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical

- antioxydants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 28, 771–799.
- Cutts, D., Maguire, R., Stedman, J., Leemders, K., Spyrou, N., 1999. A comparative study in Alzheimer's and normal brains of trace element distribution using PIXE and INA analyses and glucose metabolism by positron emission tomography. *Biological trace element research* 71, 541–549.
- Delbet, P., 1912. Tentatives de traitement de cancer par selenium. *Bull. Assoc. Fr. Etud. Cancer* 5, 121–125.
- Ding, W., Wang, S., Gu, J., Yu, L., 2023. Selenium and human nervous system. *Chinese Chemical Letters* 34, 108043.
- Dominiak, A., Wilkaniec, A., Adamczyk, A., 2016. Selenium in the therapy of neurological diseases. Where is it going? *Current neuropharmacology* 14, 282–299.
- Donadio, J.L., Duarte, G.B., Borel, P., Cozzolino, S.M., Rogero, M.M., 2021. The influence of nutrigenetics on biomarkers of selenium nutritional status. *Nutrition Reviews* 79, 1259–1273.
- Duffy, A., Goodday, S.M., Keown-Stoneman, C., Scotti, M., Maitra, M., Nagy, C., Horrocks, J., Turecki, G., 2019. Epigenetic markers in inflammation-related genes associated with mood disorder: a cross-sectional and longitudinal study in high-risk offspring of bipolar parents. *International journal of bipolar disorders* 7, 1–8.
- Dwivedi, Y., 2009. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatric disease and treatment* 433–449.
- Edvardsen, J., Torgersen, S., Røysamb, E., Lygren, S., Skre, I., Onstad, S., Øien, P.A., 2008. Heritability of bipolar spectrum disorders. Unity or heterogeneity? *Journal of affective disorders* 106, 229–240.
- Esan, O., Esan, A., 2016. Epidemiology and burden of bipolar disorder in Africa: a systematic review of data from Africa. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 51, 93–100.
- Ferreira, R.R., Carvalho, R.V., Coelho, L.L., Gonzaga, B.M. de S., Bonecini-Almeida, M. da G., Garzoni, L.R., Araujo-Jorge, T.C., 2024. Current Understanding of Human Polymorphism in Selenoprotein Genes: A Review of Its Significance as a Risk Biomarker. *International Journal of Molecular Sciences* 25, 1402.
- Festa, R.A., Thiele, D.J., 2011. Copper: an essential metal in biology. *Current Biology* 21, R877–R883.
- Fries, G., Quevedo, J., Zeni, C., Kazimi, I., Zunta-Soares, G., Spiker, D., Bowden, C., Walss-Bass, C., Soares, J., 2017. Integrated transcriptome and methylome analysis in youth at high risk for bipolar disorder: a preliminary analysis. *Translational psychiatry* 7, e1059–e1059.
- Fries, G.R., Li, Q., McAlpin, B., Rein, T., Walss-Bass, C., Soares, J.C., Quevedo, J., 2016. The role of DNA methylation in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 68, 474–488.
- GBD 2017 Risk Factor Collaborators, 2018. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 392, 1923–1994.

- Ghimire, S., Baral, B.K., Feng, D., Sy, F.S., Rodriguez, R., 2019. Is selenium intake associated with the presence of depressive symptoms among US adults? Findings from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011–2014. *Nutrition* 62, 169–176.
- Green, E.K., Hamshere, M., Forty, L., Gordon-Smith, K., Fraser, C., Russell, E., Grozeva, D., Kirov, G., Holmans, P., Moran, J.L., 2013. Replication of bipolar disorder susceptibility alleles and identification of two novel genome-wide significant associations in a new bipolar disorder case–control sample. *Molecular psychiatry* 18, 1302–1307.
- Hamon, M., Blier, P., 2013. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 45, 54–63.
- Hashimoto, K., Sawa, A., Iyo, M., 2007. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biological psychiatry* 62, 1310–1316.
- Heninger, G., Delgado, P., Charney, D., 1996. The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry* 29, 2–11.
- Hou, L., Bergen, S.E., Akula, N., Song, J., Hultman, C.M., Landén, M., Adli, M., Alda, M., Arda, R., Arias, B., 2016. Genome-wide association study of 40,000 individuals identifies two novel loci associated with bipolar disorder. *Human molecular genetics* 25, 3383–3394.
- Hwang, J.J., Park, M., Koh, J., 2007. Copper activates TrkB in cortical neurons in a metalloproteinase-dependent manner. *Journal of neuroscience research* 85, 2160–2166.
- Ishibashi, N., Prokopenko, O., Weisbrot-Lefkowitz, M., Reuhl, K.R., Mirochnitchenko, O., 2002. Glutathione peroxidase inhibits cell death and glial activation following experimental stroke. *Molecular brain research* 109, 34–44.
- Janka, Z., 2019. Tracing trace elements in mental functions. *Ideggyogyaszati szemle* 72, 367–379.
- Kalb, R., 2005. The protean actions of neurotrophins and their receptors on the life and death of neurons. *Trends in neurosciences* 28, 5–11.
- Kardos, J., Héja, L., Simon, Á., Jablonkai, I., Kovács, R., Jemnitz, K., 2018. Copper signalling: causes and consequences. *Cell Communication and Signaling* 16, 1–22.
- Lassale, C., Batty, G.D., Baghdadli, A., Jacka, F., Sánchez-Villegas, A., Kivimäki, M., Akbaraly, T., 2019. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Molecular psychiatry* 24, 965–986.
- Lewińska-Preis, L., Jabłońska, M., Fabiańska, M.J., Kita, A., 2011. Bioelements and mineral matter in human livers from the highly industrialized region of the Upper Silesia Coal Basin (Poland). *Environmental geochemistry and health* 33, 595–611.
- Liddell, J.R., Hoepken, H.H., Crack, P.J., Robinson, S.R., Dringen, R., 2006. Glutathione peroxidase 1 and glutathione are required to protect mouse astrocytes from iron-mediated hydrogen peroxide toxicity. *Journal of neuroscience research* 84, 578–586.
- Logan, A.C., Jacka, F.N., 2014. Nutritional psychiatry research: an emerging discipline and its intersection with global urbanization, environmental challenges and the evolutionary mismatch. *Journal of Physiological Anthropology* 33, 1–16.

- Maes, M., 1995. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 19, 11–38.
- Maes, M., Scharpé, S., Van Grootel, L., Uyttenbroeck, W., Cooreman, W., Cosyns, P., Suy, E., 1992. Higher α 1-antitrypsin, haptoglobin, ceruloplasmin and lower retinol binding protein plasma levels during depression: further evidence for the existence of an inflammatory response during that illness. *Journal of affective disorders* 24, 183–192.
- Manji, H.K., Henter, I.D., Zarate, C.A., 2011. Bipolar disorder: a neurobiological synthesis. *Behavioral Neurobiology of Bipolar Disorder and its Treatment* 331–340.
- Maret, W., Li, Y., 2009. Coordination dynamics of zinc in proteins. *Chemical reviews* 109, 4682–4707.
- McGuffin, P., Rijdsdijk, F., Andrew, M., Sham, P., Katz, R., Cardno, A., 2003. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of general psychiatry* 60, 497–502.
- McIntyre, R.S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B.I., López-Jaramillo, C., Kessing, L.V., Malhi, G.S., Nierenberg, A.A., Rosenblat, J.D., Majeed, A., 2020. Bipolar disorders. *The Lancet* 396, 1841–1856.
- Merikangas, K.R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R.C., Lee, S., Sampson, N.A., Viana, M.C., Andrade, L.H., Hu, C., Karam, E.G., 2011. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry* 68, 241–251.
- Mlyniec, K., 2015. Zinc in the glutamatergic theory of depression. *Current neuropharmacology* 13, 505–513.
- Montes, S., Rivera-Mancia, S., Diaz-Ruiz, A., Tristan-Lopez, L., Rios, C., 2014. Copper and copper proteins in Parkinson’s disease. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2014.
- Nechifor, M., 2023. Magnesium and Zinc in Bipolar Disorders. *Biomedical and Pharmacology Journal* 16, 1–14.
- Nelson, A., 1943. Fitzhugh, O. G., and Calvery, H. O. Liver tumors following.
- O’Connell, K.S., Coombes, B.J., 2021. Genetic contributions to bipolar disorder: current status and future directions. *Psychological Medicine* 51, 2156–2167.
- Paoletti, P., Vergnano, A., Barbour, B., Casado, M., 2009. Zinc at glutamatergic synapses. *Neuroscience* 158, 126–136.
- Pohanka, M., 2019. Copper and copper nanoparticles toxicity and their impact on basic functions in the body. *Bratisl. Lek. Listy* 120, 397–409.
- Porter, R., 2003. *Madness: A brief history*. OUP Oxford.
- Prasad, A.S., Miale Jr, A., Farid, Z., Sandstead, H., Schulert, A., 1963. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 61, 537–49.
- Rayman, M.P., 2000. The importance of selenium to human health. *The lancet* 356, 233–241.
- Rivera, M., Gutiérrez, B., Molina, E., Torres-González, F., Bellón, J.A., Moreno-Küstner, B., King, M., Nazareth, I., Martínez-González, L.J., Martínez-Espín, E., 2009. High-activity variants of the uMAOA polymorphism increase the risk for depression in a large primary care sample. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 150, 395–402.

- Roi, D.T., 2021. Les déterminants de l'observance dans les troubles bipolaires.
- Rosenblat, J.D., McIntyre, R.S., 2017. Bipolar disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications. *Brain sciences* 7, 144.
- Sapru, M.K., Rao, B., Channabasavanna, S., 1989. Serum dopamine- β -hydroxylase activity in clinical subtypes of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 80, 474–478.
- Sayana, P., Colpo, G.D., Simoes, L.R., Giridharan, V.V., Teixeira, A.L., Quevedo, J., Barichello, T., 2017. A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *Journal of psychiatric research* 92, 160–182.
- Scaini, G., Fries, G., Valvassori, S., Zeni, C., Zunta-Soares, G., Berk, M., Soares, J., Quevedo, J., 2017. Perturbations in the apoptotic pathway and mitochondrial network dynamics in peripheral blood mononuclear cells from bipolar disorder patients. *Translational psychiatry* 7, e1111–e1111.
- Scaini, G., Rezin, G.T., Carvalho, A.F., Streck, E.L., Berk, M., Quevedo, J., 2016. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence, pathophysiology and translational implications. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 68, 694–713.
- Scharpf, M., Schweizer, U., Arzberger, T., Roggendorf, W., Schomburg, L., Köhrle, J., 2007. Neuronal and ependymal expression of selenoprotein P in the human brain. *Journal of neural transmission* 114, 877–884.
- Schildkraut, J.J., 1965. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American journal of Psychiatry* 122, 509–522.
- Schrauzer, G.N., Surai, P.F., 2009. Selenium in human and animal nutrition: resolved and unresolved issues. A partly historical treatise in commemoration of the fiftieth anniversary of the discovery of the biological essentiality of selenium, dedicated to the memory of Klaus Schwarz (1914–1978) on the occasion of the thirtieth anniversary of his death. *Critical Reviews in Biotechnology* 29, 2–9.
- Serretti, A., Mandelli, L., 2008. The genetics of bipolar disorder: genome 'hot regions,' genes, new potential candidates and future directions. *Molecular psychiatry* 13, 742–771.
- Shin, E., Hwang, Y.G., Pham, D.T., Lee, J.W., Lee, Y.J., Pyo, D., Jeong, J.H., Lei, X.G., Kim, H., 2018. Glutathione peroxidase-1 overexpressing transgenic mice are protected from neurotoxicity induced by microcystin-leucine-arginine. *Environmental toxicology* 33, 1019–1028.
- Siwek, M., Sowa-Kućma, M., Dudek, D., Styczeń, K., Szewczyk, B., Kotarska, K., Misztak, P., Pilc, A., Wolak, M., Nowak, G., 2013. Oxidative stress markers in affective disorders. *Pharmacological Reports* 65, 1558–1571.
- Siwek, M., Wróbel, A., Dudek, D., Nowak, G., Zięba, A., 2005. Rola miedzi i magnezu w patogenezie zaburzeń nastroju. *Psychiatr. Pol* 39, 911–920.
- Smart, T.G., Hosie, A.M., Miller, P.S., 2004. Zn²⁺ ions: modulators of excitatory and inhibitory synaptic activity. *The Neuroscientist* 10, 432–442.
- Solati, Z., Jazayeri, S., Tehrani-Doost, M., Mahmoodianfard, S., Gohari, M.R., 2015. Zinc monotherapy increases serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and decreases depressive symptoms in overweight or obese subjects: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutritional neuroscience* 18, 162–168.

- Solomons, N.W., 1988. Physiological interactions of minerals. *Nutrient Interactions*. New York: Marcel Dekker 115–48.
- Stahl, E.A., Breen, G., Forstner, A.J., McQuillin, A., Ripke, S., Trubetskoj, V., Mattheisen, M., Wang, Y., Coleman, J.R., Gaspar, H.A., 2019. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nature genetics* 51, 793–803.
- Strausak, D., Mercer, J.F., Dieter, H.H., Stremmel, W., Multhaup, G., 2001. Copper in disorders with neurological symptoms: Alzheimer's, Menkes, and Wilson diseases. *Brain research bulletin* 55, 175–185.
- Sullivan, P.F., Geschwind, D.H., 2019. Defining the genetic, genomic, cellular, and diagnostic architectures of psychiatric disorders. *Cell* 177, 162–183.
- Szerdahelyi, P., Kasa, P., 1986. Histochemical demonstration of copper in normal rat brain and spinal cord: evidence of localization in glial cells. *Histochemistry* 85, 341–347.
- Towbin, K., Axelson, D., Leibenluft, E., Birmaher, B., 2013. Differentiating bipolar disorder—not otherwise specified and severe mood dysregulation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 52, 466–481.
- Trombley, P.Q., Shepherd, G.M., 1996. Differential modulation by zinc and copper of amino acid receptors from rat olfactory bulb neurons. *Journal of Neurophysiology* 76, 2536–2546.
- Vallee, B.L., Falchuk, K.H., 1993. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiological reviews* 73, 79–118.
- Vieta, E., Berk, M., Schulze, T.G., Carvalho, A.F., Suppes, T., Calabrese, J.R., Gao, K., Miskowiak, K.W., Grande, I., 2018. Bipolar disorders. *Nature reviews Disease primers* 4, 1–16.
- Vigo, D., Thornicroft, G., Atun, R., 2016. Estimating the true global burden of mental illness. *The Lancet Psychiatry* 3, 171–178.
- Vindry, C., Ohlmann, T., Chavatte, L., 2018. Translation regulation of mammalian selenoproteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* 1862, 2480–2492.
- Vlachová, V., Zemková, H., Vyklický Jr, L., 1996. Copper modulation of NMDA responses in mouse and rat cultured hippocampal neurons. *European Journal of Neuroscience* 8, 2257–2264.
- Wang, J., Um, P., Dickerman, B.A., Liu, J., 2018. Zinc, magnesium, selenium and depression: a review of the evidence, potential mechanisms and implications. *Nutrients* 10, 584.
- Wu, Y.-H., Ursinus, J., Zhou, J.-N., Scheer, F.A., Ai-Min, B., Jockers, R., van Heerikhuizen, J., Swaab, D.F., 2013. Alterations of melatonin receptors MT1 and MT2 in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus during depression. *Journal of affective disorders* 148, 357–367.
- Zheng, W., Monnot, A.D., 2012. Regulation of brain iron and copper homeostasis by brain barrier systems: implication in neurodegenerative diseases. *Pharmacology & therapeutics* 133, 177–188.

CHAPITRE 1

Profile épidémiologique des patients atteints de troubles bipolaires dans la wilaya de Tlemcen

1. Introduction

Les troubles mentaux n'ont jamais été considérés comme une priorité de santé publique dans les pays en voie de développement, confrontés à d'autres urgences sanitaires (**Douki et al., 2005**). Pourtant, la prévalence de ces troubles et les conséquences économiques et sociales qu'ils entraînent ne sont plus sujets à controverse dans tous les pays du monde (**el Moncef Seridi and Belaadi, 2022**).

Décrire le profil épidémiologique des troubles psychiatriques en Afrique devrait conduire à une compréhension plus approfondie de la fréquence, des modèles et des distributions de ces troubles, ainsi que des facteurs de risque dans ces populations, et par conséquent faciliter les comparaisons mondiales entre les populations (**Greene et al., 2021**).

Avec une prévalence mondiale de 1 à 1,5 %, le trouble bipolaire (TB) a de lourdes conséquences en termes de santé publique. Dans l'étude mesurant le nombre d'années de vie perdues ou vécues en invalidité (DALYs, Disability adjusted life years), l'école de santé publique d'Harvard situe le TB dans les dix premières maladies les plus coûteuses dans le monde, parmi toutes les pathologies physiques ou mentales (**Rouillon, 2009**).

Par conséquent, l'identification des facteurs de risque de ce trouble peut jouer un rôle important dans la prévention et la détection précoce, contribuant ainsi à l'amélioration de sa prise en charge. Certains facteurs de risque identifiés de par le monde, comprennent l'âge, l'origine ethnique, les circonstances socio-économiques et le degré de mobilité ou d'urbanisation de la population (**Kroon et al., 2013**). Des preuves supplémentaires concernant les populations à risque de trouble bipolaire peuvent aider à élucider les causes sous-jacentes possibles.

En Algérie, les quelques enquêtes menées ne donnent ni une estimation exacte ni une idée réelle de la prévalence du TB, ou de l'impact des troubles mentaux et des problèmes de santé mentale dans la population générale (**el Moncef Seridi and Belaadi, 2022**). D'après un rapport de L'OMS publié en 2020, les publications sur la santé mentale en Algérie n'ont constitué que 1,07% sur l'ensemble des travaux de l'année 2019 (**WHO, 2020**).

Cependant, les données et les résultats de ces études, aussi éparses et dispersées soient-elles, permettent de constater que la santé des Algériens fait état d'une situation alarmante et très inquiétante, et les spécialistes ainsi que les professionnels de santé sont unanimes : la santé mentale des Algériens « se porte mal » (**el Moncef Seridi and Belaadi, 2022**).

C'est dans ce contexte que ce chapitre sur l'épidémiologie du TB en Algérie et plus précisément dans la wilaya de Tlemcen a été entrepris. Notre objectif est de :

- ✓ mener une approche descriptive du trouble bipolaire dans la wilaya de Tlemcen,
- ✓ mener grâce à une étude cas/témoins, une approche analytique permettant de construire des modèles prédictifs afin d'évaluer l'association du TB avec différents paramètres pouvant constituer des facteurs de risque,
- ✓ étudier de l'impact de ce trouble et ses conséquences sur les paramètres sociodémographiques des patients.

2. Matériel et méthodes

2.1. Population de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale à visée descriptive et analytique. Cent-cinq patients ont été recrutés dans le service de psychiatrie, CHU de Tlemcen et le centre de santé de proximité d'Agadir (Tlemcen) durant la période allant de février à juillet 2019.

Les patients se présentaient systématiquement à l'unité de consultation du service pour renouvellement de leurs traitements.

Le diagnostic avait déjà été établi par des psychiatres experts qui suivaient régulièrement les patients sélectionnés, selon les critères du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, Quatrième édition, (DSM-IV).

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants :

- être âgé de 18 ans ou plus,
- avoir un diagnostic actif et un plan de traitement pour le trouble bipolaire,
- donner un consentement éclairé.

Aucun critère d'exclusion n'a été imposé, sauf, les patients ayant d'autres affections neurologiques ou psychiatriques (par exemple : la schizophrénie, socioaffectifs, épilepsie).

Au total, cent cinquante-sept témoins indemnes de toutes pathologies, ont été sélectionnés à l'étude. Les volontaires ont été recrutés parmi le personnel hospitalier et des volontaires sains de la communauté. Ils ont été appariés en sexe et en âge aux patients afin d'éviter tout biais de sélection.

2.2. Variables d'intérêt

- *Informations sociodémographiques*

Un questionnaire structuré a été utilisé lors d'un entretien en face à face pour recueillir les informations sociodémographiques des participants, telles que l'âge, le sexe, l'état matrimonial, le niveau d'éducation, la consanguinité et le statut professionnel.

Le questionnaire comprenait aussi une rubrique sur les antécédents personnels de tabagisme, d'abus d'alcool, de cannabis et les comorbidités médicales.

Les participants ont été interrogés sur leur expérience suicidaire, en indiquant s'ils avaient déjà eu des pensées suicidaires.

Les patients ainsi que les témoins ont été invités à rapporter les antécédents psychiatriques au sein de leurs familles.

- **Variables cliniques :**

Les détails sur les caractéristiques cliniques propres du TB entre autre, l'âge au début du trouble, la durée et le traitement ont été recueillis.

Les dossiers médicaux ont également été pris en compte pour compléter les données et recueillir des informations sur le nombre et la durée d'hospitalisation.

Tous les participants ont été informés de l'objectif de l'étude et ont dû donner leur consentement éclairé avant d'être inclus dans l'étude.

Cette étude a été approuvée par le conseil scientifique de la faculté ainsi que par le comité d'éthique et de déontologie de l'Université de Tlemcen (CEDUT), conformément aux principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki.

2.3. Analyses statistiques

La normalité a été évaluée à l'aide du test de Kolmogorov Smirnov. Quand la valeur de p est supérieure à 0,05, la distribution est Gaussienne, et les résultats sont exprimés par la moyenne arithmétique \pm écart type, et les tests choisis sont paramétriques. Sinon les variables quantitatives sont exprimées en médianes (Q1 ; Q3) et les tests choisis sont non paramétriques. Les variables qualitatives sont présentées en pourcentages (%). Leur comparaison a été faite par le test Khi-deux.

Les régressions logistiques binaires ont été utilisées afin d'établir des modèles prédictifs. Un premier modèle a permis d'évaluer l'association du TB avec différents paramètres pouvant constituer des facteurs de risque chez la population générale. Dans ce cas la variable réponse est binaire (cas/témoins) et les témoins sont considérés comme référence. Le second modèle a analysé les facteurs de risque liés au sexe dans le TB. La variable réponse est les patients

hommes et femmes (les hommes sont considérés comme référence). Le dernier modèle étudie l'impact de ce trouble sur les paramètres sociodémographiques. Dans ce cas la variable réponse est les cas et les témoins. Toutes les variables dont la significativité est inférieure à 0,20 sont incluses dans les modèles de la régression logistique. Ce seuil de signification permettrait de prendre en compte des variables qui pourraient être des facteurs de confusion possible (**El Sanharawi and Naudet, 2013**).

Le seuil de signification statistique est fixé à $p < 0,05$. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS 25.

3. Résultats

3.1. Analyse descriptive de la population avec trouble bipolaire

3.1.1. Caractéristiques sociodémographiques

La répartition des variables sociodémographiques des patients est présentée dans le **Tableau 1**. L'effectif sélectionné, majoritairement masculin, est composé de 66,7 % d'hommes ($n = 70$) et de 33,3% de femmes ($n = 35$). Le sex-ratio est de 2. Soit au total 105 patients.

L'âge des patients varie de 19 à 62 ans avec un âge médian de 35 ans chez les hommes et de 39 ans chez les femmes ($p > 0,05$). Les classes d'âge les plus représentées sont les 35-49 ans puis les 19-35 ans. Une proportion presque similaire de patients est issue de mariages consanguins (22,6 % de femmes et 24,1 % d'hommes ; $p > 0,05$). La plupart ayant des antécédents familiaux de troubles psychiatriques (69,7 % de femmes et 65 % d'hommes ; $p > 0,05$).

L'IMC moyen des femmes est significativement plus élevé que celui des hommes ($p < 0,05$). La répartition des patients selon les classes d'IMC a montré que les femmes sont plus touchées que les hommes par l'obésité modérée, sévère.

Le niveau d'éducation présente une disparité entre les sexes ($p < 0,05$). Le pourcentage des femmes ayant suivi un cursus universitaire est plus important que celui des hommes (20,6 % vs 10,8 %), tandis que les femmes sont plus touchées que les hommes par l'analphabétisation (8,8 % vs 0 %).

La situation matrimoniale a montré des différences significatives entre les deux sexes. Le pourcentage de patientes divorcées est plus élevé que celui des patients (17,1 % vs 4,8 %), alors que celui des patients célibataires est plus élevé que celui des patientes (56,5 % vs 42,9 %). En ce qui concerne la situation professionnelle, malgré les différences significatives observées entre les deux sexes, une proportion importante de la population d'étude, tout sexe confondu,

est sans emploi. Seulement 2,9 % de femmes possèdent un travail contre 43,9 % d'hommes. Pour ce qui est des antécédents judiciaires, seuls les hommes sont concernés (20,4 %).

Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques des patients.

| Paramètres | L'ensemble des patients | Femmes | Hommes | p- value |
|---|-------------------------------|-------------|-------------|----------|
| N° | | 33,3% | 66,7% | |
| Age (ans)^b | 37 (30 ; 46) | 39(33 ; 48) | 35(30 ; 45) | 0,297 |
| 19-34 ans (%) | 37,5 | 25,7 | 43,5 | |
| 35-49 ans (%) | 48,1 | 51,4 | 46,4 | |
| 50-64 ans (%) | 14,4 | 22,9 | 10,1 | 0,096 |
| IMC (kg/m²)^a | 26,9±5,3 | 29,7±6,8 | 25,3±3,4 | 0,003 |
| Classes d'IMC (%) | | | | |
| Normal | 41,8 | 28,6 | 49,0 | |
| Surpoids | 36,7 | 32,1 | 39,2 | |
| Obésité modérée | 10,1 | 10,7 | 9,8 | 0,008 |
| Obésité sévère | 6,3 | 17,9 | 0,0 | |
| Obésité morbide | 5,1 | 10,7 | 2,0 | |
| Niveau d'instruction (%) | | | | |
| Analphabète | 3,0 | 8,8 | 0,0 | |
| Primaire | 20,2 | 23,5 | 18,5 | |
| Moyen | 34,3 | 20,6 | 41,5 | 0,033 |
| Secondaire | 28,3 | 26,5 | 29,2 | |
| Universitaire | 14,1 | 20,6 | 10,8 | |
| Situation familiale (%) | | | | |
| Célibataire | 51,9 | 42,9 | 56,5 | |
| Marié | 36,5 | 31,4 | 39,1 | |
| Divorcé | 8,7 | 17,1 | 4,3 | 0,009 |
| Veuf | 2,9 | 8,6 | 0,0 | |
| Emploi (%) | | | | |
| Oui | 54,8 | 2,9 | 43,9 | 0,000 |
| Non | 36,5 | 97,1 | 50 | |
| Retraite | 8,7 | 0,0 | 6,1 | |
| Consanguinité (%) | | | | |
| non | 76,4 | 77,4 | 75,9 | 0,869 |
| oui | 23,6 | 22,6 | 24,1 | |
| Antécédents familiaux de troubles psychiatriques (%) | | | | |
| Non | 33,3 | 30,3 | 35,0 | 0,646 |
| Oui | 66,7 | 69,7 | 65,0 | |
| Antécédents judiciaires (%) | | | | |
| Non | 87,1 | 100 | 79,6 | 0,007 |
| Oui | 12,9 | 0 | 20,4 | |

^a Moyenne ±écart type, ^b Médiane (Q1 ; Q3), IMC : Indice de Masse Corporelle.

3.1.2. Comorbidités associées

Le **Tableau 2** résume les comorbidités associées au TB. Le tabagisme et la consommation d'alcool et du cannabis sont plus fréquents chez les hommes ($p < 0,05$). Les hommes sont plus touchés par les idées suicidaires que les femmes (45,9% vs 23,8% ; $p = 0,095$). Les deux groupes n'ont pas montré de différences significatives en termes de comorbidité physique.

Tableau 2. Les comorbidités associées au trouble bipolaire

| Paramètres | L'ensemble des patients | Femmes | Hommes | p-value |
|---------------------------------------|-------------------------|--------|--------|---------|
| Tabagisme (%) | | | | |
| Non | 42,3 | 97,1 | 12,7 | 0,000 |
| oui | 57,7 | 2,9 | 87,3 | |
| Consommation d'alcool (%) | | | | |
| Non | 57,7 | 97,1 | 36,5 | 0,000 |
| oui | 42,3 | 2,9 | 63,5 | |
| Consommation de cannabis (%) | | | | |
| Non | 62,9 | 97,1 | 44,4 | 0,000 |
| Oui | 37,1 | 2,9 | 55,6 | |
| Idées suicidaires (%) | | | | |
| Non | 62,1 | 76,2 | 54,1 | 0,095 |
| Oui | 37,9 | 23,8 | 45,9 | |
| Maladies cardiovasculaires (%) | | | | |
| Non | 90,8 | 88,2 | 92,3 | 0,503 |
| Oui | 9,1 | 11,8 | 7,7 | |
| Diabète (%) | | | | |
| Non | 90,8 | 91,2 | 90,6 | 0,928 |
| Oui | 9,2 | 8,8 | 9,4 | |

3.1.3. Caractéristiques cliniques

Les caractéristiques cliniques des patients bipolaires sont résumées dans le **Tableau 3**. L'âge médian d'apparition du trouble dans la population bipolaire est de 23 ans avec une durée médiane de 11,5 ans. Aucune différence significative de ces deux variables entre les femmes et les hommes n'a été observée. Tous les patients de l'étude sont sous traitement, de un à plusieurs médicaments. A noter que la psychothérapie et les traitements non médicamenteux n'ont pas été pris en compte.

Les patients en monothérapie et en thérapie combinée représentent 37,4 % et 62,6% respectivement. La comparaison selon le sexe a révélé, que la moitié des femmes sont sous antipsychotique en tant que monothérapie, tandis que plus de la moitié (71,4%) des hommes

reçoivent une thérapie combinée ($p < 0,05$). Aucune différence significative n'est observée en ce qui concerne le nombre et la durée d'hospitalisation.

Tableau 3. Les caractéristiques cliniques des patients bipolaires

| Paramètres | L'ensemble des patients | Femmes | Hommes | p-value |
|---|-------------------------|-----------------|-----------------|---------|
| Age d'apparition (ans) ^a (Q1 ; Q3) | 23 (19 ; 28) | 24 (19 ; 30) | 23 (19 ; 28) | 0,472 |
| Ancienneté du trouble (ans) ^a (Q1 ; Q3) | 11,5 (5 ; 19,7) | 11 (6 ; 19) | 12 (5 ; 20) | 0,742 |
| Monothérapie (%) | | | | |
| Anticonvulsivant | 2,2 | 7,1 | 0 | 0,008 |
| Antipsychotique | 35,2 | 50 | 28,6 | |
| Thérapie combinée % | 62,6 | 42,9 | 71,4 | |
| Nombre d'hospitalisation (fois) ^a (Q1 ; Q3) | 2 (1 ; 4) | 2 (1 ; 4) | 2 (1 ; 4) | 0,472 |
| La durée d'hospitalisation (jr) ^a (Q1 ; Q3) | 23 (8 ; 60) | 23 (11 ; 37) | 23 (6 ; 64) | 0,742 |

^a Médiane (Q1 ; Q3), jr : jour

3.1.4. Effet du traitement sur l'Indice de Masse Corporelle

Les moyennes d'IMC entre hommes et femmes selon les différentes stratégies thérapeutiques sont présentées dans la **Figure 1**.

La monothérapie avec les antipsychotiques seul, n'affecte pas significativement la moyenne d'IMC entre homme et femmes ($25,1 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$ vs $29,5 \text{ kg/m}^2$; $p > 0,05$). En revanche les femmes avaient un IMC significativement supérieur à celui des hommes en thérapie combinée ($32,7 \pm 6,6 \text{ kg/m}^2$ vs $25,3 \pm 3,1 \text{ kg/m}^2$; $p < 0,05$).

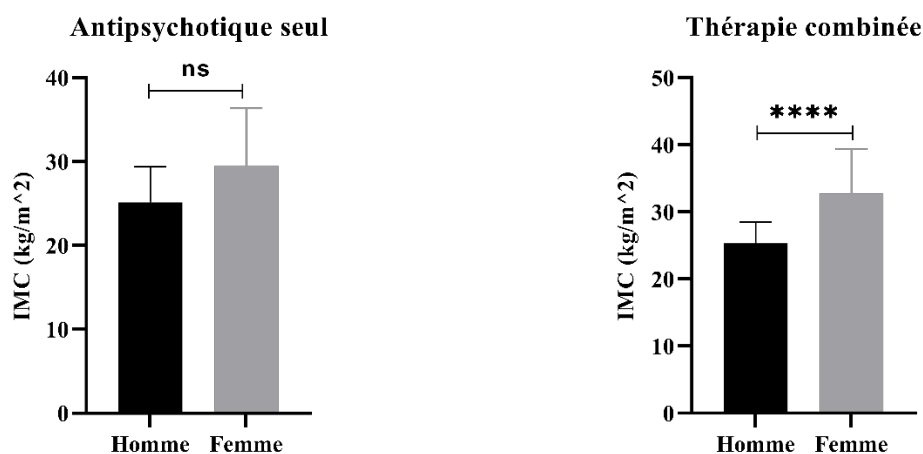


Figure 1. Les moyennes d'IMC entre hommes et femmes selon les différentes stratégies thérapeutiques.

3.2. Etude analytique du trouble bipolaire

Cette partie est une approche analytique, étiologique comparant les cas aux témoins sains.

3.2.1. Caractéristiques sociodémographiques

Les caractéristiques sociodémographiques des cas et des témoins sont présentées dans le **Tableau 4**. Aucune différence d'âge entre les cas et les témoins n'a été observée. En ce qui concerne la consanguinité, un pourcentage important d'hommes avec TB sont issus de mariages consanguins par rapport aux témoins ($p < 0,05$).

Concernant l'indice de masse corporelle, aucune différence significative n'a été remarquée chez les hommes. En revanche, les femmes bipolaires présentent un IMC significativement plus élevé que ceux des femmes témoins. Les femmes bipolaires sont le plus touchées par l'obésité.

Les femmes aussi bien que les hommes atteints de trouble bipolaire sont moins instruits, ont tendance à être célibataires, et sans emploi par rapport aux femmes et hommes témoins ($p < 0,05$). De même que les patients tout sexe confondu, présentent une proportion élevée d'antécédents de troubles psychiatriques dans leurs familles par rapport aux témoins ($p < 0,05$).

Pour ce qui est des antécédents judiciaires, seuls les hommes avec TB sont concernés par rapport aux témoins ($p < 0,05$).

Tableau 4. Caractéristiques sociodémographiques de la population cas/témoins

| Paramètres | Femmes | | p-value | Hommes | | p-value |
|---|---------------|---------------|---------|-----------------|---------------|---------|
| | Cas | Témoins | | Cas | Témoins | |
| Age (ans)^a | 39 | 35 | 0,154 | 35 ^a | 37,5 | 0,707 |
| (Q1 ; Q3) | (33 ; 48) | (27 ; 43) | | (30 ; 45) | (29 ; 49,2) | |
| IMC (kg/m²)^a | 28,1 | 24,7 | 0,003 | 24,9 | 25,4 | 0,772 |
| (Q1 ; Q3) | (24,8 ; 35,9) | (22,1 ; 28,6) | | (23,1 ; 27,4) | (22,8 ; 27,9) | |
| Classes d'IMC (%) | | | | | | |
| Insuffisance pondérale | 0,0 | 4,8 | | 0,0 | 1,1 | |
| Normal | 21,6 | 46,8 | | 49,0 | 43,8 | |
| Surpoids | 32,1 | 32,3 | 0,004 | 39,2 | 43,8 | 0,572 |
| Obésité modérée | 10,7 | 14,5 | | 9,8 | 9,0 | |
| Obésité sévère | 17,9 | 1,6 | | 0,0 | 2,2 | |
| Obésité morbide | 10,7 | 0,0 | | 2,0 | 0,0 | |
| Niveau d'instruction (%) | | | | | | |
| Analphabète | 8,8 | 1,6 | | 0 | 1,2 | |
| Primaire | 23,5 | 9,7 | | 18,5 | 13,6 | |
| Moyen | 20,6 | 8,1 | 0,000 | 41,5 | 14,8 | 0,000 |
| Secondaire | 26,5 | 11,3 | | 29,2 | 23,5 | |
| Universitaire | 20,6 | 69,4 | | 10,8 | 46,9 | |
| Situation familiale (%) | | | | | | |
| Célibataire | 42,9 | 38,1 | | 56,5 | 34,4 | |
| Marié | 31,4 | 58,7 | 0,008 | 39,1 | 64,5 | 0,004 |
| Divorcé | 17,1 | 3,2 | | 4,3 | 1,1 | |
| Veuf | 8,6 | 0 | | 0 | 0 | |
| Emploi (%) | | | | | | |
| Oui | 2,9 | 65,1 | | 43,9 | 75,0 | |
| Non | 97,1 | 34,9 | 0,000 | 50,0 | 18,2 | 0,000 |
| retraite | 0,0 | 0,0 | | 6,1 | 6,8 | |
| Consanguinité (%) | | | | | | |
| Oui | 22,6 | 22,6 | - | 24,1 | 8,6 | 0,012 |
| Non | 77,4 | 77,4 | | 75,9 | 91,4 | |
| Antécédents familiaux de troubles psychiatriques (%) | | | | | | |
| Oui | 69,7 | 9,8 | 0,000 | 65,0 | 4,1 | 0,000 |
| Non | 30,3 | 90,2 | | 35,0 | 95,9 | |
| Antécédents judiciaires (%) | | | | | | |
| Oui | 0,0 | 0,0 | - | 20,4 | 0,0 | 0,010 |
| Non | 100,0 | 100,0 | | 79,6 | 100,0 | |

^a Médiane (Q1 ; Q3), IMC: Indice de Masse Corporelle.

3.2.2. Comorbidités associées

Le **Tableau 5** résume les différences dans les comorbidités entre cas et témoins.

Lorsque les variables abus de substances ont été comparées entre cas et témoins selon le sexe, des différences significatives ont été notées seulement chez les hommes en termes de tabagisme, de consommation d'alcool et de cannabis ($p < 0,05$). Les femmes et les hommes bipolaires sont plus susceptibles d'avoir des idées suicidaire par rapport aux témoins ($p < 0,05$). La comorbidité physique a montré que la prévalence du diabète est significativement plus élevée chez les femmes et hommes avec TB par rapport aux témoins.

Tableau 5. Les différences dans les comorbidités entre cas et témoins

| Paramètres | Femmes | | p-value | Hommes | | p-value |
|---------------------------|--------|---------|---------|--------|---------|---------|
| | Cas | Témoins | | Cas | Témoins | |
| Tabagisme (%) | | | | | | |
| Non | 97,1 | 100 | 0,171 | 12,7 | 78,2 | 0,000 |
| oui | 2,9 | 0 | | 87,3 | 21,8 | |
| Alcool (%) | | | | | | |
| Non | 97,1 | 100 | 0,218 | 36,5 | 100 | 0,000 |
| oui | 2,9 | 0 | | 63,5 | 0 | |
| Cannabis (%) | | | | | | |
| Non | 97,1 | 100 | 0,300 | 44,4 | 100 | 0,000 |
| oui | 2,9 | 0 | | 55,6 | 0 | |
| Idée suicidaire(%) | | | | | | |
| Oui | 23,8 | 0,0 | 0,042 | 45,9 | 0,0 | 0,005 |
| Non | 76,2 | 100 | | 54,1 | 100 | |
| Cardiopathie (%) | | | | | | |
| Non | 88,2 | 96,8 | 0,094 | 92,3 | 97,5 | 0,142 |
| Oui | 11,8 | 3,2 | | 7,7 | 2,5 | |
| Diabète (%) | | | | | | |
| Non | 91,2 | 100 | 0,017 | 90,6 | 100 | 0,005 |
| Oui | 8,8 | 0 | | 9,4 | 0 | |

3. 3. Modèles de prédiction

Cette partie analytique a pour but de présenter des modèles de prédiction qui visent à déterminer les facteurs de risque associés au TB dans la population générale et selon le sexe chez la population atteinte de TB. Elle permet par ailleurs de souligner l'impact du TB sur les paramètres sociodémographiques des patients.

3.3.1 Modèle de prédiction dans la population générale

Les résultats de l'analyse ont montré que les sujets ayant des proches avec troubles psychiatriques ont 27 fois le risque de développer un TB par rapport aux sujets sans antécédents familiaux de troubles psychiatriques.

Tableau 6. Modèle prédictif dans la population générale

| Les prédicteurs | Référence | Coef | Z (wald) | p-value | OR | IC 95% |
|--|-----------|-------|----------|---------|------|---------------|
| Sexe | | | | | | |
| Femmes | Hommes | -0,44 | -1,14 | 0,253 | 0,6 | (0,3 ; 1,3) |
| Consanguinité | | | | | | |
| Oui | Non | 0,79 | 1,64 | 0,102 | 2,2 | (0,8 ; 5,7) |
| ATCD familiaux de trouble psychiatrique | | | | | | |
| Oui | Non | 3,31 | 7,52 | 0,000 | 27,4 | (11,5 ; 64,9) |

OR: odds ratio, **IC:** intervalle de confiance, **Coef :** coefficient, **ATCD :** Antécédents

3.3.2. Modèles de prédiction dans la population atteinte de trouble bipolaire

La régression logistique binaire a permis de donner un modèle prédictif du TB en tenant compte du sexe des patients. Les femmes souffrant de trouble bipolaire avaient 80% (OR= 0,84) moins de risque d'une longue durée du trouble. De plus, les femmes ont moins d'idées suicidaires que les hommes (OR=0,07). En revanche, un risque de presque une fois et demie d'hospitalisation répété est observé chez les femmes.

Tableau 7. Modèle prédictif dans la population avec TB

| Les prédicteurs | Référence | Coef | Z (wald) | p-value | OR | IC à 95% |
|--------------------------|-----------|-------|----------|---------|------|----------------|
| Age de début du trouble | NA | 0,06 | 1,31 | 0,189 | 1,0 | (0,96 ; 1,17) |
| Durée du trouble | NA | -0,16 | -2,16 | 0,031 | 0,8 | (0,73 ; 0,98) |
| Nombre d'hospitalisation | NA | 0,40 | 2,78 | 0,005 | 1,4 | (1,12 ; 1,98) |
| Idées suicidaires | | | | | | |
| Oui | Non | -2,59 | -2,37 | 0,018 | 0,07 | (0,008 ; 0,63) |
| Consanguinité | | | | | | |
| Oui | Non | -2,32 | -1,86 | 0,063 | 0,09 | (0,008 ; 1,12) |

OR: odds ratio, **IC:** intervalle de confiance. **NA :** non appliqué.

3.4. Impact du TB sur les paramètres sociodémographiques des patients bipolaires

Le modèle analytique a permis de donner les risques liés au TB qui impactent les paramètres sociodémographiques des patients.

Chez les cas, le trouble bipolaire est associé significativement avec le niveau moyen et secondaire (OR=4 ; IC95% : 1,2 ; 13,0 et OR=3 ; IC95% 1,1 ; 10,1, respectivement). L’odd ratio du chômage est de 15 (IC95% 5 ; 45,9) chez les cas. De plus, le divorce et le tabac sont aussi associés avec le TB avec un odd ratio de 16 (IC95% : 1,7 ; 148,9) et 33 (IC95% : 10,1 ; 114,0) respectivement.

Tableau 8. Odds ratios et intervalles de confiance à 95 % du modèle de régression logistique binaire des paramètres sociodémographiques dans la population générale.

| Les prédicteurs | Référence | Coeff | Z (wald) | p-value | OR | IC95% |
|---------------------------------|---------------|-------|----------|---------|------|----------------|
| Niveau d’instruction | | | | | | |
| Analphabète | Universitaire | 1,94 | 1,44 | 0,151 | 6,9 | (0,4 ; 97,1) |
| Moyen | | 1,40 | 2,36 | 0,018 | 4,0 | (1,2 ; 13,0) |
| Secondaire | | 1,20 | 2,15 | 0,032 | 3,3 | (1,1 ; 10,1) |
| Activité professionnelle | | | | | | |
| Sans | avec | 2,71 | 4,81 | 0,000 | 15,1 | (5,0 ; 45,9) |
| Situation familiale | | | | | | |
| Célibataire | | 0,65 | 1,41 | 0,159 | 1,9 | (0,7 ; 4,7) |
| Divorcé | Mariée | 2,31 | 2,47 | 0,014 | 16,2 | (1,7 ; 148,9) |
| Tabagisme | | | | | | |
| Oui | Non | 3,52 | 5,71 | 0,000 | 33,9 | (10,1 ; 114,0) |

OR: odds ratio, IC: intervalle de confiance, Coeff : coefficient.

4. Discussion

En Algérie, le trouble bipolaire (TB) est mal documenté. Ce trouble grave et chronique, alterne entre des périodes de rémission et des rechutes et entraîne une morbidité et une mortalité importantes. Cela provoque non seulement un handicap dans la vie sociale et professionnelle de la personne concernée, mais impose également de lourdes charges financières aux communautés dans lesquelles elle réside (Özdemir et al., 2016). Comprendre l’épidémiologie et les facteurs de risque sous-jacents du TB, permet une meilleure prise en charge des patients. C’est pourquoi ce travail comprend deux objectifs essentiels : la description du TB ainsi que l’analyse des facteurs pouvant être associés à ce trouble dans la wilaya de Tlemcen et enfin comparer ces résultats à ce qui est largement admis par l’organisation mondiale de la santé ou du moins à ce qui est rapporté par la littérature.

Les résultats de l'étude descriptive ont indiqué une disparité claire entre les patients hommes et femmes dans les paramètres sociodémographiques, cliniques et la comorbidité. L'existence de différences cliniques et épidémiologiques entre les sexes chez les patients atteints de TB, et surtout la signification de ces différences, reste un sujet de débat (Nivoli et al., 2011). La plupart des investigations épidémiologiques chez les patients bipolaires n'ont montré aucune différence entre les sexes en termes de taux de prévalence (Diflorio and Jones, 2010). Dans notre étude, la proportion d'hommes avec TB est plus élevée avec un sex-ratio de 2. Des résultats similaires ont été reportés par Gover et al (2019). Ces auteurs ont rapporté un sex-ratio de 2,3 en Inde. Cependant, Azorin et al (2013) ont reporté une prévalence plus élevée de TB chez les femmes. Selon les rapports de l'Institut national de la santé mentale, la prévalence du trouble bipolaire chez les adultes était similaire chez les hommes (2,9 %) et chez les femmes (2,8 %) (<https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/bipolar-disorder>).

La moyenne d'âge n'est pas sensiblement différente entre les patients des deux sexes. En outre, les femmes présentent un IMC plus élevé par rapport aux patients hommes et sont plus touchées par l'obésité sévère et morbide ($p < 0,05$). Selon une revue systématique menée par Baskaran et al (2014), les femmes atteintes de trouble bipolaire présentent une obésité abdominale plus importante que les patients hommes.

En ce qui concerne les données sociodémographiques des patients, environ 41% d'hommes présentent un niveau d'instruction moyen. Les femmes sont plus touchées par l'analphabétisme (8% vs 0% d'hommes, $p < 0,05$). Cependant, en ce qui concerne les études universitaires, les femmes sont plus concernées que les hommes (20,6% vs 10,8% ; $p < 0,05$). Des résultats opposés ont été reportés en Italie par Buoli et al (2019), les hommes sont plus concernés par les études supérieures que les femmes. En ce qui concerne la situation matrimoniale, 39,1% d'hommes sont mariés contre 31,4% de femmes, cependant les femmes sont plus touchées par le divorce (17,1% vs 4,3% ; $p < 0,05$). La plupart des patientes sont sans emploi (97%), alors que seulement 43,9% d'hommes travaillent. Cela est conforme aux études menées par Rivoli et al (2011) et Pillai et al (2021) en Espagne et en Inde, respectivement.

Les pourcentages de patients issus de mariages consanguins ne sont pas significativement différents entre les hommes et les femmes (22,6% vs 24,1%, $p > 0,05$). Les patients présentent de la même manière une forte propension d'antécédents familiaux de troubles psychiatriques. Ce qui souligne la forte composante génétique de ce trouble. D'autre part, nos résultats ont signalé un taux élevé d'antécédents judiciaires chez les hommes par rapport aux femmes (20,4% vs 0%, $p < 0,05$). Baldassano et al (2005) ont rapporté des constatations similaires chez des

patients TB participant au programme d'amélioration du traitement du trouble bipolaire (STEP-BD) financé par l'institut national de la santé mentale (NIMH). Une explication possible, est que les hommes bipolaires, en raison de leurs taux plus élevés de toxicomanie, sont peut-être susceptibles d'avoir des démêlés avec le système judiciaire (**Baldassano et al., 2005**). En effet, la consommation de cannabis n'est plus considérée comme étant une simple comorbidité associée au TB. Il existe de plus en plus de preuves selon lesquelles elle peut agir comme un facteur de risque de développement de troubles bipolaires et psychotiques (**Marwaha et al., 2018**). Dans notre étude une grande proportion d'hommes déclare consommer du cannabis (55,6% vs 2,9% de femmes, $p < 0,05$). Ces observations sont conformes aux résultats d'autres recherches et pourraient expliquer en partie le pourcentage élevé d'hommes atteints de TB (**Azorin et al., 2013; Kawa et al., 2005**). Il en est de même pour les boissons alcoolisées dont la consommation concernait essentiellement les hommes. Les idées suicidaires ne diffèrent pas significativement entre les patients hommes et femmes. Cela contraste avec les résultats selon lesquels les femmes atteintes de TB sont plus sujettes au suicide que les hommes (**McElroy et al., 2005**). Cependant, certaines études ont mentionné que le risque d'actes suicidaires mettant la vie en danger ne différait pas entre les sexes (**Tondo et al., 1998; Viguera et al., 2001**).

Concernant les comorbidités médicales cardiovasculaires et diabétiques des patients, aucune différence n'a été remarquée. Azorin et al (2013) ont rapporté des observations similaires par rapport aux pathologies cardiovasculaires, alors qu'Oreški et al (2012), ont indiqué une comorbidité plus élevée de cette pathologie chez les hommes bipolaires.

Aucune différence significative n'a été observée selon le sexe en ce qui concerne l'âge de début des troubles (en moyenne 23 ans) ainsi que l'ancienneté de trouble (environ 11,5 ans). L'absence de différence dans l'âge d'apparition entre les sujets de sexe féminin et masculin est cohérente avec certaines études (**Diflorio and Jones, 2010; Hendrick et al., 2000**). Néanmoins, d'autres études ont rapporté un âge de début précoce chez les hommes (**Holtzman et al., 2016; Kennedy et al., 2005**).

En outre, des résultats contradictoires ont été mentionnés pour le nombre et la durée d'hospitalisation. Les femmes présentent des taux d'admission plus élevés mais une durée d'hospitalisation plus courte (**Fellinger et al., 2018; Vyssoki et al., 2011**). Ce qui n'est pas rapporté par nos résultats puisque le nombre et la durée d'hospitalisation ne diffèrent pas significativement entre sexe.

Dans les pays développés le traitement administré dans les TB est le lithium. Le lithium reste le traitement de référence en matière de stabilisation de l'humeur et bénéficie du niveau de recommandation le plus élevé dans les directives (**Kendall et al., 2014 ; Severus et al., 2018 ; DGBS et DGPPN, 2020**).

Le type de traitement administré à nos patients montre une disparité entre femmes et hommes avec une prescription élevée d'antipsychotique en monothérapie chez les femmes atteintes de TB (50% vs 28,6% ; $p < 0,05$). Les hommes sont plus concernés par la thérapie combinée (71,4%). L'étude menée par Karanti et al (2015) sur des patients en Suède n'a rapporté aucune différence du sexe dans la prescription des neuroleptiques ainsi que les stabilisateurs de l'humeur dans l'ensemble du groupe de patients atteints de TB. Cependant, des études antérieures ont montré que la prescription de neuroleptiques est moins fréquente chez les femmes que les hommes, mais les résultats ne sont pas concluants concernant les possibles différences de sexe dans la réponse au traitement (**Usall et al., 2007**). Le type de traitement administré affect significativement le statut pondérale dans notre population, En effet, les femmes sous thérapie combiné avaient un IMC significativement élevé par rapport aux hommes ($32,7 \pm 6,6 \text{ kg/m}^2$ vs $25,3 \pm 3,1 \text{ kg/m}^2$; $p < 0,05$). En Algérie, en plus des défis liés à la gestion de la maladie elle-même, les professionnels de la santé ainsi que les malades font face à l'indisponibilité des sels de lithium, traitement de premier choix avec moins d'effet secondaire en particulier sur l'IMC, ceci restreint considérablement les options thérapeutiques disponibles pour les psychiatres et suscite une attention particulière lors de l'élaboration des stratégies thérapeutiques (**Khadir and Lafendi, 2020**).

L'étude analytique comparant les cas aux témoins -afin d'identifier les facteurs de risque associés à l'apparition du TB- a permis de retenir les antécédents familiaux de troubles psychiatriques comme un prédicteur important. En effet l'odd ratio est de 27,4216 (IC95% : 11,5- 64,9 ; $p < 0,05$). Ce qui suggère que les individus présentant une histoire familiale de troubles bipolaires ou tout autre trouble psychiatrique ont 27 fois plus de risque d'en être atteints à leur tour. La consanguinité présente un risque d'environ deux fois mais la p-value n'est pas significative. Seuls les hommes présentent une différence significative entre cas et témoins, puisqu'un pourcentage de 24,1% de patients sont issus de mariages consanguins contre seulement 8% de témoins hommes. La consanguinité est une pratique courante chez nos populations, l'étude de son association à toute pathologie peut être compromise.

Plusieurs études ont rapporté une histoire psychiatrique familiale chez les patients atteints de trouble bipolaire (**Post et al., 2018, 2015**). En effet, le TB présente l'un des degrés d'hérédité

les plus élevés parmi les principales maladies psychiatriques (**Smoller and Finn, 2003**). Cette conclusion repose principalement sur des études de jumeaux et les antécédents des parents et des frères et sœurs atteints de trouble bipolaire. Cependant, dans les échantillons cliniques de patients atteints de TB, seulement 35 à 45 % de patients ont généralement des antécédents positifs de troubles bipolaires chez les parents ou leurs proches du premier degré, suggérant la possibilité de contribution à la vulnérabilité aux troubles bipolaires provenant d'autres maladies (**Lichtenstein et al., 2009; McGuffin et al., 2003**). Selon Parker et al (2018), le trouble bipolaire partage des liens génétiques avec d'autres troubles mentaux graves.

Les troubles mentaux familiaux, peuvent avoir des impacts tout aussi dévastateurs sur la vie et le cours de la maladie des individus atteints. Köhler-Forsberg et al (2020) ont observé que la charge totale de plusieurs maladies psychiatriques chez les parents et les grands-parents des patients atteints de trouble bipolaire était inversement et significativement liée à un âge plus précoce de début du TB chez les patients et peut être associée à un statut socio-économique plus bas (**Köhler-Forsberg et al., 2020; Post et al., 2015**).

Si l'on se réfère au modèle analytique dont la variable réponse est le sexe des patients, nous remarquons que les femmes présentent une ancienneté dans le trouble plus courte. Dans la présente étude, un âge d'apparition tardif d'un an observé chez les femmes peut en partie expliquer le faible risque d'ancienneté dans le trouble chez les femmes. Une étude sur l'incidence de la manie a montré que l'âge de début et l'âge au premier contact avec un professionnel de la santé étaient plus tardifs pour les femmes (**Kennedy et al., 2005**). Un âge plus jeune au début du TB a été associé à un délai plus long dans le traitement, une plus grande sévérité de la morbidité ultérieure et une plus grande fréquence de troubles anxieux et de toxicomanie (**Joslyn et al., 2016; Post et al., 2010**). En outre, les femmes présentent un risque d'hospitalisation plus élevé et sont moins sujettes aux idées suicidaires. En revanche, elles sont moins touchées par la consanguinité que les patients hommes ($p=0,063$).

Les femmes présentent donc 50% de risque d'hospitalisations répétées par rapport aux hommes. Ce résultat pourrait être expliqué par l'utilisation des systèmes de santé différemment entre les femmes et les hommes. A ce propos, il est rapporté que les femmes recherchent de l'aide auprès des professionnels de santé mentale non seulement plus fréquemment, mais aussi à des stades plus précoces par rapport aux hommes (**Matheson et al., 2014; Oliver et al., 2005**). De plus, les femmes semblent être mieux intégrées socialement que les hommes, bénéficiant ainsi d'un soutien social plus important en période de crise (**Morgan et al., 2005**).

Dans la littérature, les facteurs de stress relationnels et économiques ont été identifiés comme des facteurs de risque de comportement suicidaire chez les personnes atteintes de trouble bipolaire, tout comme un stade plus précoce dans l'évolution de la maladie, une durée plus longue de la maladie non traitée, le nombre d'épisodes dépressifs antérieurs, la comorbidité médicale et la comorbidité liés aux substances (**Miller and Black, 2020; Tondo et al., 2003**). Le trouble bipolaire a un impact direct sur de nombreux aspects de la vie du patient, tels que l'éducation, l'emploi, la situation matrimoniale et financière ainsi que les interactions sociales (**Hawke et al., 2013**).

Les résultats de l'analyse multi-variée ont montré que les patients avec TB sont associés à des risques de 4 fois et de 3 fois d'avoir un niveau moyen et secondaire respectivement, par rapport aux témoins. Les études sur la réussite scolaire chez les TB ont révélé des résultats contradictoires, avec des rapports indiquant que ces individus peuvent avoir soit un niveau d'éducation supérieur ou inférieur à celui de la population générale (**Kogan et al., 2004; Mitchell et al., 2009; Tsuchiya et al., 2004**).

De plus, les patients avec TB sont 16 fois plus touchés par le divorce, 15 fois par le chômage. Le tabagisme est associé à un odd ratio de 33,9 (IC95% 10,1 ; 114,0 p=0,000) chez les cas.

Une méta-analyse de 16 pays différents montrent qu'en moyenne, le tabagisme est 3,5 fois plus important chez les patients atteints de trouble bipolaire que la population générale mondiale (**Jackson et al., 2015**). Les symptômes bipolaires peuvent augmenter le risque d'addiction au tabagisme. En partie grâce aux effets inhibiteurs du tabac sur la monoamine oxydase (MAO). La nicotine stimule la libération de neurotransmetteurs qui améliorent l'humeur en induisant des sentiments de plaisir, à l'exemple de la sérotonine et de la dopamine (**Berlin and M. Anthenelli, 2001**). L'hypothèse de l'automédication a été invoquée pour expliquer le risque plus élevé de tabagisme chez les personnes souffrant de dépression. Comme le décrit (1987) cette hypothèse suggère que la préférence d'un individu pour une substance spécifique, ou sa consommation, est motivée par la propension de cette substance à modifier pharmacologiquement un état émotionnel indésirable. En plus des symptômes du TB, les médicaments utilisés dans le traitement de la TB, tels que certains antipsychotiques et antiépileptiques, peuvent également augmenter le risque de développer un tabagisme régulier ou dépendant. Chez les fumeurs atteints de schizophrénie, il a été démontré que la nicotine compense certains effets secondaires associés aux médicaments antipsychotiques en améliorant les performances d'attention et de mémoire (**Levin et al., 1996**).

D'autres facteurs socio-démographiques peuvent impacter l'évolution des TB. En effet, le statut professionnel est associé au fonctionnement cognitif, à la gravité des symptômes, à l'histoire de l'hospitalisation psychiatrique, à la récupération inter-épisode, aux symptômes psychotiques, à la dépendance aux substances à vie et à l'utilisation répétée de drogues illicites (**Dickerson et al., 2004; Waghorn et al., 2007**). Morgan et ses collègues ont reporté que la moitié des patients qu'ils ont interviewé étaient principalement au chômage au cours des 12 derniers mois précédant l'étude et que les deux tiers étaient sans emploi au moment de l'évaluation. De plus, dans le Stanley Center Bipolar Disorder Registry, la moitié des participants ne travaillaient pas (**Elinson et al., 2007; Morgan et al., 2005**).

Aux États-Unis, le divorce et la séparation touchent également deux à trois fois plus les patients bipolaires que la population générale (**Kogan et al., 2004**). De nombreuses autres études menées dans différents pays confirment ces résultats, montrant une durée de mariage plus courte chez les patients bipolaires (**Breslau et al., 2011; Bursalioglu et al., 2013**). Les symptômes dépressifs, les épisodes maniaques, l'hospitalisation et les difficultés économiques seraient à l'origine de ces divorces (**Sheets and Miller, 2010**).

Plusieurs variables cliniques peuvent être associées à ces observations. Des études ont constaté qu'au sein du groupe bipolaire, le cycle rapide, les épisodes dépressifs récurrents et l'âge au premier traitement étaient les seules variables cliniques prédictives d'une faible réussite éducative et sociale (**Gao et al., 2009**).

5. Conclusion

Malgré le nombre réduit des patients, l'étude a permis de tirer certaines conclusions devant mener à une meilleure prise en charge du TB dans notre pays,

- ✓ l'échantillon des patients atteints de TB est à prédominance masculine avec un sex-ratio de 2.
- ✓ l'âge du premier diagnostic des TB ne diffère pas entre les patients hommes et femmes,
- ✓ les femmes sont moins sujettes aux idées suicidaires, à la consommation de drogues et de tabac. Elles ont un risque élevé d'hospitalisation répétée,
- ✓ les antécédents familiaux de troubles psychiatriques constituent un important facteur de risque dans notre population,
- ✓ ce trouble affecte significativement la vie du patient en l'exposant à un échec scolaire et marital, au chômage et à la dépendance au tabac.

Références

- Azorin, J.-M., Belzeaux, R., Kaladjian, A., Adida, M., Hantouche, E., Lancrenon, S., Fakra, E., 2013. Risks associated with gender differences in bipolar I disorder. *Journal of affective disorders* 151, 1033–1040.
- Baldassano, C.F., Marangell, L.B., Gyulai, L., Nassir Ghaemi, S., Joffe, H., Kim, D.R., Sagduyu, K., Truman, C.J., Wisniewski, S.R., Sachs, G.S., 2005. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar disorders* 7, 465–470.
- Baskaran, A., Cha, D.S., Powell, A.M., Jalil, D., McIntyre, R.S., 2014. Sex differences in rates of obesity in bipolar disorder: postulated mechanisms. *Bipolar disorders* 16, 83–92.
- Berlin, I., M. Anthenelli, R., 2001. Monoamine oxidases and tobacco smoking. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 4, 33–42.
- Breslau, J., Miller, E., Jin, R., Sampson, N.A., Alonso, J., Andrade, L.H., Bromet, E.J., De Girolamo, G., Demyttenaere, K., Fayyad, J., 2011. A multinational study of mental disorders, marriage, and divorce. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 124, 474–486.
- Buoli, M., Cesana, B.M., Dell’Osso, B., Fagiolini, A., De Bartolomeis, A., Bondi, E., Maina, G., Bellomo, A., Altamura, A.C., 2019. Gender-related differences in patients with bipolar disorder: a nationwide study. *CNS spectrums* 24, 589–596.
- Bursalioglu, F.S., Aydin, N., Yazici, E., Yazici, A.B., 2013. The correlation between psychiatric disorders and women’s lives. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 7, 695.
- Dickerson, F.B., Boronow, J.J., Stallings, C.R., Origoni, A.E., Cole, S., Yolken, R.H., 2004. Association between cognitive functioning and employment status of persons with bipolar disorder. *Psychiatric Services* 55, 54–58.
- Diflorio, A., Jones, I., 2010. Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *International review of psychiatry* 22, 437–452.
- Douki, S., Nacef, F., Zineb, S.B., 2005. La psychiatrie en Tunisie: une discipline en devenir. *L’information Psychiatrique* 81, 49–59.
- el Moncef Seridi, M., Belaadi, B., 2022. État des lieux des troubles mentaux et de leur prise en charge en Algérie. *Eastern Mediterranean Health Journal* 28, 532–538.
- El Sanharawi, M., Naudet, F., 2013. Comprendre la régression logistique. *Journal français d’ophtalmologie* 36, 710–715.
- Elinson, L., Houck, P., Pincus, H.A., 2007. Working, receiving disability benefits, and access to mental health care in individuals with bipolar disorder. *Bipolar disorders* 9, 158–165.
- Fellinger, M., Waldhör, T., Blüml, V., Williams, N., Vyssoki, B., 2018. Influence of gender on inpatient treatment for bipolar disorder: An analysis of 60,607 hospitalisations. *Journal of affective disorders* 225, 104–107.

- Gao, K., Tolliver, B.K., Kemp, D.E., Ganocy, S.J., Bilali, S., Brady, K.L., Findling, R.L., Calabrese, J.R., 2009. Bipolar Disorder: A Cross-Sectional Assessment. *J Clin Psychiatry* 70, 1032–1040.
- Greene, M.C., Yangchen, T., Lehner, T., Sullivan, P.F., Pato, C.N., McIntosh, A., Walters, J., Gouveia, L.C., Msefula, C.L., Fumo, W., 2021. The epidemiology of psychiatric disorders in Africa: a scoping review. *The Lancet Psychiatry* 8, 717–731.
- Grover, S., Sahoo, S., Chaudhary, S., Chakrabarti, S., Nehra, R., Avasthi, A., 2019. Gender differences, family size and fertility rate among patients with bipolar disorder: A study from India. *Psychiatry research* 272, 562–568.
- Hawke, L.D., Parikh, S.V., Michalak, E.E., 2013. Stigma and bipolar disorder: a review of the literature. *Journal of affective disorders* 150, 181–191.
- Hendrick, V., Altshuler, L.L., Gitlin, M.J., Hammen, C., 2000. Gender and bipolar illness. *The Journal of clinical psychiatry* 61, 7623.
- Holtzman, J.N., Miller, S., Hooshmand, F., Wang, P.W., Chang, K.D., Goffin, K.C., Hill, S.J., Ketter, T.A., Rasgon, N.L., 2016. Gender by onset age interaction may characterize distinct phenotypic subgroups in bipolar patients. *Journal of psychiatric research* 76, 128–135.
- Jackson, J.G., Diaz, F.J., Lopez, L., de Leon, J., 2015. A combined analysis of worldwide studies demonstrates an association between bipolar disorder and tobacco smoking behaviors in adults. *Bipolar disorders* 17, 575–597.
- Joslyn, C., Hawes, D.J., Hunt, C., Mitchell, P.B., 2016. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. *Bipolar disorders* 18, 389–403.
- Karanti, A., Bobeck, C., Osterman, M., Kardell, M., Tidemalm, D., Runeson, B., Lichtenstein, P., Landén, M., 2015. Gender differences in the treatment of patients with bipolar disorder: a study of 7354 patients. *Journal of affective disorders* 174, 303–309.
- Kawa, I., Carter, J.D., Joyce, P.R., Doughty, C.J., Frampton, C.M., Elisabeth Wells, J., Walsh, A.E., Olds, R.J., 2005. Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar disorders* 7, 119–125.
- Kennedy, N., Boydell, J., Kalidindi, S., Fearon, P., Jones, P.B., van Os, J., Murray, R.M., 2005. Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. *American Journal of Psychiatry* 162, 257–262.
- Gao, S., Jin, Y., Unverzagt, F.W., Liang, C., Hall, K.S., Cao, J., Ma, F., Murrell, J.R., Cheng, Y., Li, P., 2012. Selenium level and depressive symptoms in a rural elderly Chinese cohort. *BMC psychiatry* 12, 1–8.
- Hu, Y.J., Diamond, A.M., 2003. Role of glutathione peroxidase 1 in breast cancer: loss of heterozygosity and allelic differences in the response to selenium. *Cancer research* 63, 3347–3351.

- Jablonska, E., Gromadzinska, J., Reszka, E., Wasowicz, W., Sobala, W., Szeszenia-Dabrowska, N., Boffetta, P., 2009. Association between GPx1 Pro198Leu polymorphism, GPx1 activity and plasma selenium concentration in humans. *European journal of nutrition* 48, 383–386.
- Janowska, M., Potocka, N., Paszek, S., Skrzypa, M., Żulewicz, K., Kluz, M., Januszek, S., Baszuk, P., Gronwald, J., Lubiński, J., 2022. An assessment of GPX1 (rs1050450), DIO2 (rs225014) and SEPP1 (rs7579) gene polymorphisms in women with endometrial cancer. *Genes* 13, 188.
- Khadir, S., Lafendi, M., 2020. Intérêt du Suivi Thérapeutique Pharmacologique des thymorégulateurs dans la prise en charge des patients bipolaires du Service de Psychiatrie du CHU-Tlemcen. UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD, FACULTE DE MEDECINE, Tlemcen.
- Khantzian, E.J., 1987. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *The cocaine crisis* 65–74.
- Kogan, J.N., Otto, M.W., Bauer, M.S., Dennehy, E.B., Miklowitz, D.J., Zhang, H.-W., Ketter, T., Rudorfer, M.V., Wisniewski, S.R., Thase, M.E., 2004. Demographic and diagnostic characteristics of the first 1000 patients enrolled in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Bipolar Disorders* 6, 460–469.
- Köhler-Forsberg, O., Sylvia, L.G., Ruberto, V.L., Kuperberg, M., Shannon, A.P., Fung, V., Overhage, L., Calabrese, J.R., Thase, M., Bowden, C.L., 2020. Familial severe psychiatric history in bipolar disorder and correlation with disease severity and treatment response. *Journal of Affective Disorders* 273, 131–137.
- Kroon, J.S., Wohlfarth, T.D., Dieleman, J., Sutterland, A.L., Storosum, J.G., Denys, D., de Haan, L., Sturkenboom, M.C., 2013. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar disorders* 15, 306–313.
- Levin, E.D., Wilson, W., Rose, J.E., McEvoy, J., 1996. Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 15, 429–436.
- Lichtenstein, P., Yip, B.H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T.D., Sullivan, P.F., Hultman, C.M., 2009. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *The Lancet* 373, 234–239.
- Marwaha, S., Winsper, C., Bebbington, P., Smith, D., 2018. Cannabis use and hypomania in young people: a prospective analysis. *Schizophrenia bulletin* 44, 1267–1274.
- Matheson, F.I., Smith, K.L., Fazli, G.S., Moineddin, R., Dunn, J.R., Glazier, R.H., 2014. Physical health and gender as risk factors for usage of services for mental illness. *J Epidemiol Community Health* 68, 971–978.
- McElroy, S.L., Arnold, L.M., Altshuler, L.L., 2005. Bipolarity in women: therapeutic issues. *Bipolar psychopharmacotherapy: Caring for the patient* 235–277.

- McGuffin, P., Rijdsdijk, F., Andrew, M., Sham, P., Katz, R., Cardno, A., 2003. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of general psychiatry* 60, 497–502.
- Miller, J.N., Black, D.W., 2020. Bipolar disorder and suicide: a review. *Current psychiatry reports* 22, 1–10.
- Mitchell, P.B., Johnston, A.K., Corry, J., Ball, J.R., Malhi, G.S., 2009. Characteristics of bipolar disorder in an Australian specialist outpatient clinic: comparison across large datasets. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 43, 109–117.
- Morgan, V.A., Mitchell, P.B., Jablensky, A.V., 2005. The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Bipolar disorders* 7, 326–337.
- Nivoli, A.M., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Popovic, D., Murru, A., Valenti, M., Bonnin, C.M., Grande, I., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., 2011. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *Journal of affective disorders* 133, 443–449.
- Oliver, M.I., Pearson, N., Coe, N., Gunnell, D., 2005. Help-seeking behaviour in men and women with common mental health problems: cross-sectional study. *The British Journal of Psychiatry* 186, 297–301.
- Oreški, I., Jakovljević, M., Aukst-Margetić, B., Crnčević Orlić, Ž., Vuksan-Ćusa, B., 2012. Comorbidity and multimorbidity in patients with schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Psychiatria Danubina* 24, 80–85.
- Özdemir, O., Coşkun, S., Mutlu, E.A., Özdemir, P.G., Abdullah, A., Yilmaz, E., Keskin, S., 2016. Family history in patients with bipolar disorder. *Archives of Neuropsychiatry* 53, 276.
- Parker, G.B., Romano, M., Graham, R.K., Ricciardi, T., 2018. Comparative familial aggregation of bipolar disorder in patients with bipolar I and bipolar II disorders. *Australasian Psychiatry* 26, 414–416.
- Pillai, M., Munoli, R.N., Praharaj, S.K., Bhat, S.M., 2021. Gender differences in clinical characteristics and comorbidities in bipolar disorder: a study from South India. *Psychiatric Quarterly* 92, 693–702.
- Post, R.M., Altshuler, L., Kupka, R., McElroy, S.L., Frye, M.A., Rowe, M., Grunze, H., Suppes, T., Keck Jr, P.E., Leverich, G.S., 2015. Multigenerational positive family history of psychiatric disorders is associated with a poor prognosis in bipolar disorder. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 27, 304–310.
- Post, R.M., Altshuler, L.L., Kupka, R., McElroy, S.L., Frye, M.A., Rowe, M., Grunze, H., Suppes, T., Keck Jr, P.E., Leverich, G.S., 2018. Multigenerational transmission of liability to psychiatric illness in offspring of parents with bipolar disorder. *Bipolar disorders* 20, 432–440.

- Post, R.M., Leverich, G.S., Kupka, R.W., Keck Jr, P.E., McElroy, S.L., Altshuler, L.L., Frye, M.A., Luckenbaugh, D.A., Rowe, M., Grunze, H., 2010. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *The Journal of clinical psychiatry* 71, 5308.
- Rouillon, F., 2009. Épidémiologie du trouble bipolaire. Presented at the *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, Elsevier, pp. 793–795.
- Sheets, E.S., Miller, I.W., 2010. Predictors of relationship functioning for patients with bipolar disorder and their partners. *Journal of Family Psychology* 24, 371.
- Smoller, J.W., Finn, C.T., 2003. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder, in: *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. Wiley Online Library, pp. 48–58.
- Tondo, L., Baldessarini, R.J., Hennen, J., Floris, G., Silvetti, F., Tohen, M., 1998. Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 59, 405–414.
- Tondo, L., Isacson, G., Baldessarini, R.J., 2003. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS drugs* 17, 491–511.
- Tsuchiya, K.J., Agerbo, E., Byrne, M., Mortensen, P.B., 2004. Higher socio-economic status of parents may increase risk for bipolar disorder in the offspring. *Psychological Medicine* 34, 787–793.
- Usall, J., Suarez, D., Haro, J.M., Group, S.S., 2007. Gender differences in response to antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry research* 153, 225–231.
- Viguera, A.C., Baldessarini, R.J., Tondo, L., 2001. Response to lithium maintenance treatment in bipolar disorders: comparison of women and men. *Bipolar Disorders* 3, 245–252.
- Vyssoki, B., Willeit, M., Blüml, V., Höfer, P., Erfurth, A., Psota, G., Lesch, O.M., Kapusta, N.D., 2011. Inpatient treatment of major depression in Austria between 1989 and 2009: Impact of downsizing of psychiatric hospitals on admissions, suicide rates and outpatient psychiatric services. *Journal of affective disorders* 133, 93–96.
- Waghorn, G., Chant, D., Jaeger, J., 2007. Employment functioning and disability among community residents with bipolar affective disorder: results from an Australian community survey. *Bipolar Disorders* 9, 166–182.
- WHO, 2020. *Mental Health Atlas 2020 Country Profile: Algeria*.

CHAPITRE 2
Profile alimentaire de patients
atteints de troubles bipolaires

1. Introduction

Le rôle de la nutrition sur la santé est bien reconnu. La qualité de l'alimentation est associée au risque de plusieurs maladies non transmissibles, notamment le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, l'obésité, les accidents vasculaires cérébraux, l'hypertension et plusieurs formes de cancer (**Rees et al., 2013; Willett et al., 2006**). Par conséquent, les régimes alimentaires pour la prévention et le traitement de ces affections sont généralement encouragés (**Lopresti and Jacka, 2015**). Cependant, en santé mentale, le rôle de l'alimentation a reçu beaucoup moins d'attention et ce n'est qu'en 2014, qu'une méta-analyse a montré pour la première fois que la consommation de fruits, légumes, céréales complètes et poisson était associée à un risque réduit de dépression (**Lai et al., 2014**).

Bien que ce domaine soit à l'état naissant, la nutrition semble une cible thérapeutique prometteuse pour le trouble bipolaire, et des études observationnelles et interventionnelles commencent à soutenir cette notion.

Parmi les micronutriments essentiels les plus étudiés, on note entre autres, le zinc, le fer, le cuivre et le sélénium. Ils jouent un rôle essentiel dans la croissance et le développement. Les minéraux, en plus de fonctionner comme cofacteurs, font également partie de la structure de certaines enzymes ou peuvent activer des enzymes ou d'autres protéines qui sont impliquées dans le métabolisme des neurotransmetteurs et la biotransformation des médicaments, augmentant ou diminuant potentiellement les effets des agents pharmaceutiques.

Le zinc et le fer jouent un rôle important dans la régulation de la fonction cellulaire et de la neuromodulation (**Dusek et al., 2012; Momčilović et al., 2010**). La carence en Fe entraîne des insuffisances dans la myélinisation cérébrale. Des problèmes psychologiques et émotionnels tels que la mauvaise humeur, un manque d'attention et un trouble d'hyperactivité peuvent aussi émerger de cette insuffisance (**Kim and Wessling-Resnick, 2014**). Le zinc quant à lui est impliqué dans la régulation de l'inflammation, la neurogenèse, la neuroplasticité et l'hyperactivité du système glutamate du système nerveux central (**Szewczyk et al., 2011**). En tant que composants des enzymes, le cuivre et le sélénium jouent un rôle crucial dans la protection antioxydante. De plus, le magnésium est également reconnu pour sa capacité à antagoniser le récepteur du glutamate NMDA, mécanisme qui serait à l'origine de ses effets antidépresseurs et neuroprotecteurs (**Wang et al., 2018**). Une carence en magnésium provoque une hyperactivité du NMDA et conduit par conséquent, au développement de symptômes dépressifs et anxieux et à une augmentation des marqueurs inflammatoires (**Zarate Jr et al., 2013**).

Etant donné que l'apport alimentaire peut être un facteur de risque modifiable, notre étude a pour objectifs de :

- ✓ comparer l'apport alimentaire en micronutriments, ainsi que les principaux groupes d'aliments de patients souffrant de troubles bipolaires de la wilaya de Tlemcen, avec ceux de témoins sains
- ✓ évaluer si ces apports sont en adéquation avec les recommandations internationales.

2. Matériel et Méthodes

2.1. Population d'étude

Il s'agit d'une étude transversale, cas-témoins réalisée dans le service de psychiatrie au niveau du CHU de Tlemcen, durant la période allant de février à juillet 2019. Au total, 109 participants ont été inclus dans l'étude. Les sujets atteints de troubles bipolaires (n = 41) étaient des patients externes qui venaient au service de psychiatrie pour un suivi et un renouvellement des traitements.

Le diagnostic a été posé par des psychiatres du service selon les critères du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, quatrième édition (DSM-IV). Les autres troubles psychiatriques ainsi que les atteintes neurologiques ont été choisis comme critère d'exclusion.

Le groupe témoin était composé de 65 sujets sains appariés selon l'âge et le sexe avec les cas, sélectionnés parmi le personnel hospitalier, ainsi que des volontaires sains de la communauté. Les témoins n'avaient pas d'antécédents de maladies somatiques ou psychiatriques graves et chroniques.

Les critères d'exclusion pour les deux groupes étaient les suivants : participants qui suivaient des régimes et ou prenaient des suppléments (vitamines ou minéraux) et les femmes enceintes ou allaitantes.

Un questionnaire structuré a été utilisé lors d'un entretien en face à face, pour recueillir des informations sur les caractéristiques démographiques des groupes d'étude, telles que l'âge, le sexe, la situation familiale, la situation professionnelle, le niveau d'éducation ainsi que les comorbidités. Le questionnaire comprenait également une partie qui concernait l'histoire de la maladie et le traitement administré, les dossiers médicaux ont également été utilisés pour obtenir des informations supplémentaires.

Tous les participants avaient fourni un consentement éclairé.

Cette étude a été approuvée par le conseil scientifique de la faculté ainsi que par le comité d'éthique et de déontologie de l'Université de Tlemcen (CEDUT), conformément aux principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki.

2.2. Évaluation de l'apport alimentaire

L'apport alimentaire a été enregistré à l'aide d'un carnet alimentaire de sept jours, cette méthode présente l'avantage d'être moins sujette au biais de mémorisation. Les patients ont enregistré leur alimentation, y compris les aliments consommés à l'extérieur ainsi que les boissons. Il existe deux types d'enregistrement alimentaire : pesé et estimé (**Gurinović et al., 2017**). Les participants ont estimé leurs consommations en s'appuyant sur un support en images des aliments avec le poids qui leur a été fourni. Enfin, toutes les réponses ont été revues et complétées si nécessaire.

Chaque enregistrement a été analysé pour l'énergie, l'apport en protéines, lipides et glucides ainsi que les apports journaliers en micronutriments à l'aide du fichier Ciqual (2017). Cette table de composition alimentaire Française est mise gratuitement en ligne par l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation de l'environnement et du travail, France). Elle permet de calculer la quantité en micronutriments par 100 g d'aliments (selon le mode de préparation de l'aliment). Pour chaque micronutriment, les apports alimentaires journaliers (AAJ) ont été comparés aux apports nutritionnels recommandés (Recommended Dietary Allowance ; RDA)(**Oria et al., 2019**).

La méthode du carnet alimentaire ou semainier présente l'avantage d'offrir une analyse possible de la fréquence de consommation (FC) des différents groupes d'aliments pendant une semaine. Pour évaluer cette fréquence, les aliments ont été divisés en différents groupes. Les onze principaux groupes d'aliments étaient les suivants : Les céréales et féculents comprenaient des biscottes, de la semoule (couscous), des céréales pour petit-déjeuner, des pâtes, du riz, gâteaux et pain. Les produits laitiers comprenaient le yaourt, le lait fermenté, le fromage blanc, les desserts lactés contenant au moins 50 % de lait, le lait consommé seul ou dans des boissons chaudes. Le groupe des viandes comprenait des viandes rouges comme le bœuf, le veau et l'agneau et des viandes blanches comme le poulet et la dinde. Le groupe de poissons était composé de sardines et de thon. Le groupe des fruits comprenait les fruits seuls, les desserts contenant au moins 50 % de fruits. Les légumes comprenaient les légumes seuls, les plats de légumes contenant au moins 50 % de légumes et les soupes de légumes. Les légumineuses comprenaient les lentilles, les haricots, les pois et les pois chiches. Le groupe des œufs. Le

groupe des sucreries et boissons sucrées comprenait le miel, sirops, confiture, desserts sucrés ainsi que les boissons. Le groupe des matières grasses comprenaient le beurre, les graisses végétale, l'huile d'olive, les fruits oléagineux ont était inclus dans ce groupe compte tenu leur teneur élevé en lipide. Chaque fréquence de consommation a été comparée aux fréquences de consommation recommandées FCR (**Camara et al., 2021**).

2.3. Analyses statistiques

La normalité a été évaluée à l'aide du test de Kolmogorov–Smirnov. Quand la valeur de p est supérieure à 0,05, la distribution est Gaussienne, les tests choisis sont paramétriques et les résultats sont exprimés par la moyenne arithmétique \pm l'écart type. Autrement la tendance centrale est représentée par la médiane et la dispersion par les quartiles et l'analyse statistique repose sur des tests non paramétriques. Les variables qualitatives sont présentées en pourcentages.

Toutes les analyses à savoir le chi carré, test t à deux échantillons indépendants, Mann–Whitney U, corrélation de Spearman (et/ou corrélation de Pearson), ont été effectuées à l'aide d'IBM SPSS Statistics version 25. Le seuil de signification a été fixé à $p < 0,05$.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de la population d'étude

Les caractéristiques de la population étudiée sont présentées dans le **Tableau 2.1**. Cent neuf (109) participants ont été recrutés dans le cadre de cette étude (41 cas et 65 témoins). Plus que la moitié des participants dans les deux groupes de l'étude étaient des hommes (58,5 % vs 53,6 %, $p=0,636$). Il n'y avait aucune différence significative entre cas et témoins concernant l'âge médian. Il en était de même pour l'IMC médian ($p=0,928$). La proportion des personnes en surpoids, obèses ou normales ne différait pas significativement entre les deux groupes. Cependant, des différences significatives ont été notées pour le niveau d'instruction ($p=0,000$), la situation familiale ($p=0,036$) et l'activité professionnelle ($p=0,001$).

Tableau 2.1. Caractéristiques générales de la population d'étude

| Paramètres | Cas | Témoins | p-value |
|--|--------------------|--------------------|---------|
| Sexe (%) | | | |
| Hommes | 58,5 | 53,8 | 0,636 |
| Femmes | 41,5 | 46,2 | |
| Age (ans) ^a | 36,50 (30 ; 45) | 34 (26 ; 45) | 0,272 |
| IMC (kg/m²) ^a | 24,7 (22,7 ; 27,5) | 24,6 (22,3 ; 28,7) | 0,928 |
| Class d'IMC (%) | | | |
| Normal | 52,4 | 52,8 | |
| Surpoids | 34,9 | 30,6 | 0,824 |
| Obésité | 12,7 | 16,7 | |
| Niveau d'instruction (%) | | | |
| <Secondaire | 52,5 | 20,3 | |
| Secondaire | 25,0 | 10,9 | 0,000 |
| >Secondaire | 22,5 | 68,8 | |
| Situation familiale (%) | | | |
| Célibataires | 60,0 | 43,1 | 0,036 |
| Maries | 30,0 | 53,8 | |
| Divorcés | 10,0 | 3,1 | |
| Activité Professionnelle (%) | | | |
| Avec | 25,0 | 58,5 | |
| Sans | 75,0 | 41,5 | 0,001 |
| Monothérapie (%) | | | |
| Anticonvulsants | 2,7 | | |
| Antipsychotiques | 40,5 | | |
| Thérapie combinée | 56,8 | | |

^a : Médiane (Q2 ; Q3), IMC : Indice de Masse Corporelle, % : pourcentage

3.2. Les apports alimentaires

Le **tableau 2.2** présente les apports alimentaires en énergie totale, protéines, glucides, lipides et micronutriments ainsi que les apports journaliers recommandés (RDA) pour chaque micronutriment entre les patients atteints de trouble bipolaire et les témoins sains. Les cas avaient des apports plus faibles en énergie, protéines, lipides, en cuivre, fer, sélénium et zinc, comparativement aux témoins ($p < 0,05$). En revanche, aucune différence significative n'a été remarquée dans l'apport en glucide et en magnésium entre cas et témoins ($p > 0,05$)

La distribution de l'apport quotidien en micronutriments pour chaque participant selon les RDA a indiqué que, pour le cuivre, 58,8% des cas avaient un apport inférieur aux recommandations contre seulement 30 % chez témoins ($p < 0,05$). Cependant, pour le fer, le magnésium et le zinc, plus que la moitié des individus chez les deux groupes de l'étude avaient des apports en dessous des recommandations ($p > 0,05$). Tandis que, pour le sélénium, l'apport

journalier rejoint les recommandations chez presque tous les participants dans les deux groupes de l'étude ($p > 0,05$).

Tableau 2.2. Les apports alimentaires quotidiens de la population d'étude

| Paramètres | Patients | Témoins | p-value | RDA ^c |
|--|-----------------------|-----------------------|---------|---------------------|
| Apport énergétique^a (kcal/j) | 1324,27 ±296,25 | 1549,00 ±443,24 | 0,002 | 2000-2500 |
| Protéines^b (g/j) | 55,4 (48,1 ; 77,8) | 84,7 (62,9 ; 104,6) | 0,000 | F : 56 g H : 46g |
| Glucides^b (g/j) | 224,7 (193,3 ; 267,6) | 237,6 (212,0 ; 286,8) | 0,119 | 130 g |
| Lipides^b (g/j) | 46,2 (37,9 ; 55,8) | 59,1 (48,5 ; 80,7) | 0,000 | ND |
| Cuivre^b (mg/j) | 0,8 (0,7 ; 1,1) | 1,0 (0,8 ; 1,3) | 0,001 | |
| > RDA | 41,5% | 69,2% | 0,005 | 0,9 mg/j |
| < RDA | 58,5% | 30,8% | | |
| Fer^b (mg/j) | 8,6 (6,3 ; 11,6) | 9,4 (7,7 ; 13,8) | 0,030 | |
| > RDA | 41,5% | 40,0% | 0,881 | 8 mg/j |
| < RDA | 58,5% | 60,0% | | |
| Magnésium^b (mg/j) | 239,6 (160,4 ; 545,3) | 297,9 (211,7 ; 546,9) | 0,144 | |
| > RDA | 46,3% | 43,1% | 0,742 | H : 400 mg/j |
| < RDA | 53,7% | 56,9% | | F : 320 mg/j |
| Selenium^b (µg/j) | 83,5 (75,4 ; 95,9) | 99,0 (83,1 ; 117,6) | 0,005 | |
| > RDA | 100,0% | 98,5% | 0,425 | 55 µg/j |
| < RDA | 0,0% | 1,5% | | |
| Zinc^b (mg/j) | 4,7 (4,0 ; 5,2) | 5,2 (4,5 ; 6,3) | 0,009 | |
| > RDA | 0,0% | 1,5% | 0,425 | H : 11 mg/j |
| < RDA | 100,0% | 98,5% | | F : 8 mg/j |

^a($X \pm ET$) : moyenne arithmétique ± écart-type. ^b : Médiane (Q2 ; Q3)

j: jour , g: gramme, Kcal: kilo calorie, H: Homme, F: Femme, ND : ND – Non défini

^cRDA : Recommended Dietary Allowance (Oria et al., 2019).

3.3. Evaluation de la fréquence de consommation des différents groupes d'aliments

La quantité et la fréquence de consommation de 11 groupes d'aliments les plus fréquemment consommés sont indiquées dans **le tableau 2.3**.

Les résultats ont montré que les cas présentaient une consommation alimentaire plus faible. Les cas ont montré une fréquence de consommation significativement plus faible du lait et produit

laitiers (0,5fois/j vs 1fois/j, $p<0,05$), de la viande et ces dérivés (2fois/s vs 4fois/s), les fruits (0,2fois/j vs 1fois/j, $p<0,05$), légumes (1,4fois/j vs 2fois/j, $p<0,05$) et matières graisse (0,0fois/j vs 0,2fois/j, $p<0,05$).

La comparaison de la fréquence de consommation de ces différents groupes d'aliment avec les recommandations a montré que 41,5% des cas avaient une consommation inadéquate en viandes et ces dérivés contre 13,8% chez les témoins ($p<0,05$). Cependant, aucune différence dans la fréquence de consommation des autres groupes d'aliment n'a été remarquée entre cas et témoins. Plus précisément, les céréales et les légumineuses avaient atteint les fréquences recommandées chez plus que la moitié des participants ($p>0,05$), tandis que, les fréquences de consommations des produits laitiers, des poissons et fruit de mer, des fruits, des légumes et œufs étaient en inadéquations avec les recommandations à la fois chez les cas et chez les témoins ($p>0,05$).

Tableau 2.3. Les fréquences de consommations de différents groupes d'aliments dans la population d'étude

| Groupe d'aliments | Cas | Témoins | p-value | FCR |
|---|--------------------|--------------------|---------|-----------------------------|
| Céréales et pain ^a (fois/j) | 4,2 (3,3 ; 5) | 4,1 (3,5 ; 4,4) | 0,634 | |
| <FCR (%) | 43,9 | 33,8 | 0,298 | 4–6 |
| Produits laitiers ^a (fois/j) | 0,5 (0,3 ; 1,2) | 1 (0,5 ; 1,2) | 0,050 | |
| <FCR (%) | 92,7% | 93,8% | 0,814 | 2–4 |
| Viandes et dérivés (foie/s) | 2 (1 ; 3) | 4 (2 ; 5) | 0,000 | |
| <FCR (%) | 41,5 | 13,8 | 0,001 | 2–4 |
| Poisson et fruit de mer ^a(foie/s) | 1 (0 ; 2) | 0 (0 ; 1) | 0,380 | |
| <FCR (%) | 73,2 | 81,5 | 0,309 | 2 |
| Fruits^a (fois/j) | 0,2 (0,0 ; 0,5) | 1 (0,2 ; 1,2) | 0,002 | |
| <FCR (%) | 100 | 98,5 | 0,425 | 3–5 |
| Légumes ^a(fois/j) | 1,4 (1,0 ; 1,6) | 2 (1,3 ; 1,7) | 0,038 | |
| <FCR (%) | 90,2 | 84,6 | 0,405 | 2–4 |
| Légumineuses ^a(foie/s) | 2 (1;3) | 2 (1;4) | 0,184 | |
| <FCR (%) | 33,8 | 46,3 | 0,198 | 2–4 |
| Œufs ^a(foie/s) | 1 (0 ; 2) | 1 (0 ; 2) | 0,420 | |
| <FCR (%) | 68,3 | 61,5 | 0,480 | 2–4 |
| Sucre et boisson sucrée ^a(fois/j) | 2,4 (2 ; 3) | 2,5 (2 ; 3) | 0,884 | À Éviter |
| Matières grasse ^a(fois/j) | 0,0 (0,0 ; 0,0) | 0,2 (0,0 ; 0,7) | 0,000 | Consommation quotidienne |

^a Médiane (Q2 ; Q3) j : jour. g: gramme. Kcal: kilo calorie.

FCR1 Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) (Camara et al., 2021).

4. Discussion

Connaître les habitudes alimentaires des populations est crucial pour définir plus précisément les interventions de santé appropriées. Le statut nutritionnel des patients psychiatriques n'attire pas d'attention même dans les objectifs de développement durable (Assefa et al., 2020). En effet, malgré le lourd fardeau généré par les troubles mentaux et les problèmes nutritionnels, peu de recherches ont été menées sur la prévalence et les facteurs associés au statut nutritionnel chez les patients psychiatriques adultes (Assefa et al., 2020). En Algérie, les informations sur le régime alimentaire et l'apport en nutriment sont limitées. C'est pourquoi nous avons mené

cette étude, afin de comparer l'apport en macronutriments, micronutriments ainsi que les principaux groupes d'aliments de patients souffrant de troubles bipolaires avec ceux de témoins sains. Ensuite, évaluer si ces apports sont en adéquation avec les recommandations internationales.

Dans l'étude menée par Elmslie et al (2001), les patients bipolaires ont un apport énergétique plus élevé par rapport aux témoins. Dans la présente étude, AAJ en énergie chez les patients atteints du TB est inférieur aux témoins ($p < 0,05$).

L'apport en macronutriment a révélé un AAJ insuffisant en protéine chez les cas par rapport aux témoins (55,4g/j vs 84,7g/j, $p < 0,05$). Des résultats inverses ont été rapportés par Alim et al (2020) chez des patients atteints de TB en Turquie. De même que AAJ en lipide est inférieur chez les cas par rapport aux témoins (46,2 g/j vs 59,1 g/j, $p < 0,05$). Des observations similaires ont été reportées par Elmslie et al (2001). Alors que d'autres étude n'ont signalé aucune différence dans la consommation des lipides entre les patients avec TB et les témoins (**Alim et al., 2020**).

En ce qui concerne AAJ total en glucides, aucune différence significative n'a été observée entre les patients et les témoins (224,7 vs 237,6, $p > 0,05$). Les résultats d'Alim et al (2020) sur des patients bipolaires en Turquie sont conformes à nos observations. Alors que d'autres études ont indiqué une consommation élevée en glucides chez les TB (**Elmslie et al., 2001**).

Le type et la quantité des protéines consommées jouent un rôle important dans la physiopathologie de ce trouble, car les protéines servent de source cruciale d'acides aminés qui sont des précurseurs des neurotransmetteurs dans le cerveau. Ceux-ci sont synthétisés à partir d'acides aminés aromatiques, tels que la sérotonine à partir du tryptophane, et la norépinéphrine à partir de la tyrosine ou de son précurseur la phénylalanine. Par conséquent, une carence de ces acides aminés dans l'alimentation peut entraîner une diminution de leurs niveaux (**Hüfner et al., 2021**). Une étude menée par Kofler et al (2019) a montré une diminution significative des concentrations des acides aminés susmentionnés dans le cerveau des individus présentant un comportement dépressif.

Les études de l'impact de l'apport en graisses sur le risque de dépression analysent le plus souvent la qualité des graisses consommées, c'est-à-dire la composition en acides gras, et non seulement la quantité totale de graisses consommée. Un régime riche en acides gras saturés (AGS), en acides gras trans, peut augmenter le risque de dépression, tandis qu'un régime riche

en acides gras monoinsaturés (AGMI) et en acides gras polyinsaturés (AGPI) peut réduire le risque de dépression (**Fernandes et al., 2017; Li et al., 2020**).

D'autre part, le cerveau utilise les glucides comme principale source d'énergie, ainsi que comme composants structuraux et fonctionnels (**Clemente-Suárez et al., 2022**). Ils peuvent également affecter l'humeur et la fonction cérébrale en influençant les niveaux de neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la dopamine et la norépinéphrine (**Erjavec et al., 2021**). De plus, la disponibilité de neurotransmetteurs tels que le glutamate, l'acétylcholine et le GABA est modulée par l'apport en glucose exogène (**Mantantzis et al., 2019**). Un régime basé sur des glucides avec un indice glycémique plus faible peut efficacement réduire le risque de dépression (**Rahimlou et al., 2018**). Un effet significatif d'un régime à charge glycémique élevée a également été observé sur le risque de dépression (**Salari-Moghaddam et al., 2019**).

Une consommation quotidienne et adéquate de céréales fournit un apport adéquat en glucides, de même que les légumineuses sont aussi des aliments riches en glucides (**Camara et al., 2021**). Dans la présente étude, la FC des céréales et des légumineuses ne diffère pas significativement entre les cas et les témoins (4,2fois/j vs 4,1 fois/j et 2 fois/s vs 2 fois/s, respectivement). Ce qui peut expliquer l'absence de différence dans l'apport glucidique observé entre les deux groupes de l'étude.

Les patients présentent des apports alimentaires en lipides et protéines inférieurs à ceux des témoins ($p < 0,05$) et insuffisants selon les recommandations. Ceci est probablement dû à une consommation inadéquate d'aliments d'origine animale. En effet, la teneur en matières grasses des fruits, des légumes et des céréales est faible (**Camara et al., 2021**). Nos patients présentent une FC de produits laitiers et de viande plus faible que celle des témoins (2 fois/s vs 4 fois/s, $p = 0,000$; 0,5 fois/j vs 1 fois/j, $p = 0,05$, respectivement). En revanche, aucune différence significative n'a été notée dans la fréquence de consommation des poissons et œufs entre les deux groupes de l'étude. Il est à signaler que la fréquence de consommation des aliments d'origine animales est en inadéquation avec les recommandations pour toute la population, sauf pour la viande, où l'inadéquation a touché jute les cas. Le lait est considéré comme l'aliment le plus complet en termes de composition nutritionnelle car il contient tous les nutriments essentiels pour les humains (**Camara et al., 2021**). Le poisson est un aliment riche en protéines avec des quantités importantes de matières grasses (acides gras polyinsaturés). Les blancs d'œufs contiennent des quantités importantes de protéines de haute valeur biologique, tandis que le jaune est riche en matières grasses (cholestérol).

En ce qui concerne les résultats de l'apport en micronutriments, des apports significativement inférieurs à ceux des témoins ont été observés, en ce qui concerne : le cuivre (0,8 mg/j vs 1 mg/j), le fer (8,6 mg/j vs 9,4 mg/j), le sélénium (83,5 µg/j vs 99 µg/j) et le zinc (4,7 mg/j vs 5,2 mg/j). Par contre, aucune différence significative de l'apport en magnésium n'a été observée entre les deux groupes de l'étude (239,6 mg/j vs 297,9 mg/j). Plusieurs études ont rapporté des différences d'apport dans le TB, en Cu, Fe, Se et Zn mais les résultats pour l'apport en Mg sont discordants (**Davison and Kaplan, 2011; Li et al., 2018**).

L'apport quotidien recommandé en sélénium est de 55 µg/jour (**Institute of Medicine, 2000**). La distribution de l'apport selon les RDA a montré que AAJ en sélénium était adéquat chez presque toute la population (100% vs 98,5, $p>0,05$). Le sélénium, élément essentiels des sélénoprotéines, protège le cerveau contre les dommages oxydatifs et participe à la régulation de la réponse inflammatoire. Un chemin biologiquement plausible vers la dépression implique l'inflammation, le stress oxydatif et des niveaux plus bas d'antioxydants (**Ghimire et al., 2019**). Les céréales fournissent 50% de l'apport quotidien en sélénium. Alors que le groupe des viandes, volailles et poissons en fournit environ 35% (**Kieliszek, 2019**). Les fruits et légumes frais, non traités thermiquement, contiennent de petites quantités de sélénium, environ 11% dans un régime équilibré ; cela est dû à leur faible teneur en protéines et à leur forte teneur en eau (**Kieliszek, 2019**). Dans de nombreuses populations, les aliments d'origine végétale sont la principale source alimentaire de sélénium (**Bañuelos et al., 2020**). L'absence de différence dans la fréquence de consommation des céréales et des légumineuses dans notre population et l'adéquation à la FCR pourraient expliquer ce résultat.

Selon le Food and Nutrition Board des États-Unis, un adulte devrait consommer 0,9 mg de cuivre par jour (**Chambers et al., 2010**). Dans notre étude, la carence en cuivre touche seulement les patients (58,5% vs 30,8%, $p=0,005$). Le cuivre joue un rôle important dans le développement et la fonction du système nerveux. Ceux-ci incluent la neurogenèse, la synaptogenèse, la neurotransmission, les processus cognitifs, d'apprentissage et de mémoire, et la fonction NMDA (**Slupski et al., 2018**). Le cuivre peut soutenir l'activité de deux facteurs neurotrophiques : le BDNF et le facteur de croissance nerveuse (NGF) (**Naletova et al., 2019**). Ce micronutriment est présent en concentrations élevées dans des aliments tels que le foie, les crustacés, la viande rouge, le lait, le chocolat, les champignons, les noix et les haricots (Myint et al., 2018). Dans notre étude, la fréquence de consommation de la viande est faible par rapport aux témoins et aux FCR.

Des études ont montré que des niveaux de magnésium insuffisants peuvent induire des altérations dans le fonctionnement du système nerveux central, affectant spécifiquement la transmission glutamatergique dans le système limbique et le cortex cérébral (**Redlich et al., 2018**). Ces régions du cerveau sont critiques dans l'étiopathologie de la dépression (Redlich et al., 2018). Selon Pickering et al (2020), la carence en magnésium peut affecter la sécrétion de l'hormone corticotrope, ce qui à son tour, conduit à des niveaux accrus d'hormone adrénocorticotrope (ACTH). Ce mécanisme peut être lié à la dépression en affectant la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (axe HPA) (**Pickering et al., 2020**). Les fruits et légumes sont des aliments à faible densité énergétique, mais leur consommation régulière contribue à une alimentation diversifiée et nutritive en fournissant une large gamme de micronutriments (principalement le magnésium et le potassium) (**Camara et al., 2021**). Une inadéquation dans l'AAJ en Mg avec les RDA a été observée à la fois chez les cas et témoins (53,7% vs 56,9%, $p>0,05$). Ceci est lié à une FC insuffisante de ces deux aliments comparé aux FCR dans la population générale.

La carence en fer représente un problème nutritionnel prévalent à l'échelle mondiale et peut entraîner une anémie ferriprive, qui est l'une des formes d'anémie la plus fréquemment rencontrée (Lee et al., 2020). La norépinéphrine est liée au métabolisme du fer dans le cerveau, ce qui peut affecter la neuroplasticité et la fonction des neurones préfrontaux et de l'hippocampe. De plus, les niveaux de BDNF sont régulés par le fer, nécessaire à la synthèse normale de neurotransmetteurs et également aux enzymes d'hydroxylase aromatique présentes dans les neurones (**Berthou et al., 2022**). Il existe des preuves que la carence en fer peut affecter les changements dans le système glutamatergique et entraîner des troubles de l'humeur (McGahan et al., 2005). D'autre part, des recherches suggèrent que des changements dans les niveaux de zinc cérébral sont aussi associés au développement de la dépression et que la supplémentation en zinc peut aider à traiter la maladie (**Ranjbar et al., 2014**). La supplémentation en zinc a été démontrée pour soutenir les effets des antidépresseurs et améliorer les symptômes dépressifs chez certains patients (**Ranjbar et al., 2014**). Une autre raison possible de l'effet antidépresseur du zinc pourrait être dû à ses propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes (**Wang et al., 2018**). Nos résultats montrent que les AAJ en Fe et Zn sont nettement inférieurs à celui de la RDA dans les deux groupes. Les céréales et les légumes fournissent des apports en fer et zinc. Cependant, les aliments d'origine animale représentent les meilleures sources en ces deux éléments. Ce groupe d'aliment connaissent une consommation inadéquate, à la fois chez les cas et les témoins.

Généralement, les maladies psychiatriques augmentent rarement les besoins en nutriments, mais il existe de nombreuses raisons à la forte incidence de la mauvaise nutrition chez les patients souffrant de troubles mentaux, notamment une alimentation négligée pendant une période de stress émotionnel, de dépression, de désintérêt, d'oubli, de confusion et d'anxiété, qui peuvent tous entraîner une diminution de l'apport alimentaire et conduire à une carence nutritionnelle (**Assefa et al., 2020**). Les patients ayant une santé mentale altérée sont fortement vulnérables aux risques de prise de poids involontaire, de perte de poids ou de carence en éléments nutritifs essentiels (**Lim et al., 2016**). Une mauvaise nutrition est associée à une plus grande probabilité d'apparition de nombreuses maladies et de détérioration de l'état de santé général, tels que la sarcopénie, le syndrome de fragilité et l'incapacité (**Bailly et al., 2015**). En outre, l'étude de Costa et al (2019) menée sur des personnes portugaises atteintes de schizophrénie, a montré que le niveau d'éducation élémentaire et le chômage étaient proposés comme des facteurs qui pourraient constituer des obstacles à l'atteinte d'une alimentation adéquate. Le statut socio-économique faible est associé à une mauvaise alimentation, en faveur d'une alimentation peu saine et peu variée, offrant un accès facile aux aliments de restauration rapide et préparés (**Henderson et al., 2006; Samele et al., 2007**). Il a été démontré aussi que les régimes alimentaires plus sains sont généralement plus coûteux, il n'est donc peut-être pas surprenant que la pauvreté soit associée à une carence en micronutriments (**Bailey et al., 2017; Darmon and Drewnowski, 2015**). De plus, l'étude de Banta et al (2019) a révélé que l'éducation était un prédicteur plus fort de la consommation d'aliments moins sains par rapport au revenu. Ces observations expliquent en partie l'inadéquation des apports en nutriments aux recommandations, chez les patients atteints de TB. En effet, ces patients présentent à la fois un faible niveau d'éducation et sont le plus concernés par le chômage.

5. Conclusion

Les résultats de la présente étude ont révélé que les patients atteints de trouble bipolaire sont en inadéquation avec les recommandations internationales, surtout en ce qui concerne les micronutriments. En effet, des facteurs associés au trouble lui-même ou à un faible statut socio-économique peuvent influencer l'état nutritionnel de ces patients.

Reconnaître le rôle que peut jouer l'alimentation dans les troubles psychiatriques, notamment dans le trouble bipolaire et les facteurs qui peuvent induire une sous ou sur alimentation est crucial pour la gestion globale de la maladie. Il est nécessaire de développer des interventions ciblées afin d'améliorer la santé et la qualité de vie de ces individus et prévenir ainsi les complications et comorbidités liées à la maladie.

Références

- Alim, N., Demir, G., Dundar, S., Fidan, Ö., Coker, F., 2020. Evaluation of nutrient intake in bipolar disorder i patients according to body mass index level: A pilot study. *Progress in Nutrition* 22.
- Assefa, T., Seid, O., Tadese, F., Gebremedhin, T., 2020. Nutritional status and associated factors among adult psychiatric patients in Dessie referral Hospital, northeast Ethiopia. *Psychiatry Journal* 2020.
- Bailey, R.L., Akabas, S.R., Paxson, E.E., Thuppal, S.V., Saklani, S., Tucker, K.L., 2017. Total usual intake of shortfall nutrients varies with poverty among US adults. *Journal of nutrition education and behavior* 49, 639–646.
- Bailly, N., Maître, I., Van Wymelbeke, V., 2015. Relationships between nutritional status, depression and pleasure of eating in aging men and women. *Archives of gerontology and geriatrics* 61, 330–336.
- Banta, J.E., Segovia-Siapco, G., Crocker, C.B., Montoya, D., Alhusseini, N., 2019. Mental health status and dietary intake among California adults: a population-based survey. *International journal of food sciences and nutrition* 70, 759–770.
- Bañuelos, G.S., Freeman, J., Arroyo, I., 2020. Accumulation and speciation of selenium in biofortified vegetables grown under high boron and saline field conditions. *Food chemistry: X* 5, 100073.
- Berthou, C., Iliou, J.P., Barba, D., 2022. Iron, neuro-bioavailability and depression. *EJHaem* 3, 263–275.
- Camara, M., Giner, R., Gonzalez-Fandos, E., Lopez-Garcia, E., Manes, J., Portillo, M., Rafecas, M., Dominguez, L., Martinez, J., 2021. Food-based dietary guidelines around the world: a comparative analysis to update AESAN scientific committee dietary recommendations. *Nutrients* 13 (9): 3131.
- Chambers, A., Krewski, D., Birkett, N., Plunkett, L., Hertzberg, R., Danzeisen, R., Aggett, P.J., Starr, T.B., Baker, S., Dourson, M., 2010. An exposure-response curve for copper excess and deficiency. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 13, 546–578.
- Clemente-Suárez, V.J., Mielgo-Ayuso, J., Martín-Rodríguez, A., Ramos-Campo, D.J., Redondo-Flórez, L., Tornero-Aguilera, J.F., 2022. The burden of carbohydrates in health and disease. *Nutrients* 14, 3809.
- Costa, R., Teasdale, S., Abreu, S., Bastos, T., Probst, M., Rosenbaum, S., Ward, P.B., Corredeira, R., 2019. Dietary intake, adherence to Mediterranean diet and lifestyle-related factors in people with schizophrenia. *Issues in mental health nursing* 40, 851–860.
- Darmon, N., Drewnowski, A., 2015. Contribution of food prices and diet cost to socioeconomic disparities in diet quality and health: a systematic review and analysis. *Nutrition reviews* 73, 643–660.
- Davison, K.M., Kaplan, B.J., 2011. Vitamin and mineral intakes in adults with mood disorders: comparisons to nutrition standards and associations with sociodemographic and clinical variables. *Journal of the American College of Nutrition* 30, 547–558.
- Dusek, P., Jankovic, J., Le, W., 2012. Iron dysregulation in movement disorders. *Neurobiology of disease* 46, 1–18.

- Elmslie, J.L., Mann, J.I., Silverstone, J.T., Romans, S.E., 2001. Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 62, 4297.
- Erjavec, G.N., Sagud, M., Perkovic, M.N., Strac, D.S., Konjevod, M., Tudor, L., Uzun, S., Pivac, N., 2021. Depression: Biological markers and treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 105, 110139.
- Fernandes, M.F., Mutch, D.M., Leri, F., 2017. The relationship between fatty acids and different depression-related brain regions, and their potential role as biomarkers of response to antidepressants. *Nutrients* 9, 298.
- Finger, J.D., Tylleskär, T., Lampert, T., Mensink, G.B., 2013. Dietary behaviour and socioeconomic position: the role of physical activity patterns. *PloS one* 8, e78390.
- Ghimire, S., Baral, B.K., Feng, D., Sy, F.S., Rodriguez, R., 2019. Is selenium intake associated with the presence of depressive symptoms among US adults? Findings from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011–2014. *Nutrition* 62, 169–176.
- Gurinović, M., Zeković, M., Milešević, J., Nikolić, M., Glibetić, M., 2017. Nutritional Assessment, in: Reference Module in Food Science. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.21180-3>
- Henderson, D.C., Borba, C.P., Daley, T.B., Boxill, R., Nguyen, D.D., Culhane, M.A., Louie, P., Cather, C., Eden Evins, A., Freudenreich, O., 2006. Dietary intake profile of patients with schizophrenia. *Annals of clinical psychiatry* 18, 99–105.
- Hüfner, K., Giesinger, J.M., Gostner, J.M., Egeter, J., Koudouovoh-Tripp, P., Vill, T., Fuchs, D., Sperner-Unterweger, B., 2021. Neurotransmitter precursor amino acid ratios show differential, inverse correlations with depression severity in the low and high depression score range. *International Journal of Tryptophan Research* 14, 11786469211039220.
- Institute of Medicine, 2000. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. The National Academies Press, Washington, DC. <https://doi.org/10.17226/9810>
- Kieliszek, M., 2019. Selenium—fascinating microelement, properties and sources in food. *Molecules* 24, 1298.
- Kim, J., Wessling-Resnick, M., 2014. Iron and mechanisms of emotional behavior. *The Journal of nutritional biochemistry* 25, 1101–1107.
- Kofler, M., Schiefecker, A.J., Gaasch, M., Sperner-Unterweger, B., Fuchs, D., Beer, R., Ferger, B., Rass, V., Hackl, W., Rhomberg, P., 2019. A reduced concentration of brain interstitial amino acids is associated with depression in subarachnoid hemorrhage patients. *Scientific Reports* 9, 2811.
- Lai, J.S., Hiles, S., Bisquera, A., Hure, A.J., McEvoy, M., Attia, J., 2014. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *The American journal of clinical nutrition* 99, 181–197.
- Lee, H.-S., Chao, H.-H., Huang, W.-T., Chen, S.C.-C., Yang, H.-Y., 2020. Psychiatric disorders risk in patients with iron deficiency anemia and association with iron supplementation medications: a nationwide database analysis. *BMC psychiatry* 20, 1–9.
- Li, D., Tong, Y., Li, Y., 2020. Associations of dietary trans fatty acid intake with depressive symptoms in midlife women. *Journal of Affective Disorders* 260, 194–199.

- Li, Z., Wang, W., Xin, X., Song, X., Zhang, D., 2018. Association of total zinc, iron, copper and selenium intakes with depression in the US adults. *Journal of affective disorders* 228, 68–74.
- Lim, S.Y., Kim, E.J., Kim, A., Lee, H.J., Choi, H.J., Yang, S.J., 2016. Nutritional factors affecting mental health. *Clinical Nutrition Research* 5, 143.
- Lopresti, A.L., Jacka, F.N., 2015. Diet and bipolar disorder: a review of its relationship and potential therapeutic mechanisms of action. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 21, 733–739.
- Mantantzis, K., Schlaghecken, F., Sünram-Lea, S.I., Maylor, E.A., 2019. Sugar rush or sugar crash? A meta-analysis of carbohydrate effects on mood. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 101, 45–67.
- McGahan, M.C., Harned, J., Mukunnenkeril, M., Goralska, M., Fleisher, L., Ferrell, J.B., 2005. Iron alters glutamate secretion by regulating cytosolic aconitase activity. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 288, C1117–C1124.
- Momčilović, B., Prejac, J., Brundić, S., Morović, S., Skalny, A.V., Mimica, N., Drmić, S., 2010. An essay on human and elements, multielement profiles, and depression. *Translational Neuroscience* 1, 322–334.
- Myint, Z.W., Oo, T.H., Thein, K.Z., Tun, A.M., Saeed, H., 2018. Copper deficiency anemia. *Annals of hematology* 97, 1527–1534.
- Naletova, I., Satriano, C., Pietropaolo, A., Gianì, F., Pandini, G., Triaca, V., Amadoro, G., Latina, V., Calissano, P., Travaglia, A., 2019. The copper (II)-assisted connection between NGF and BDNF by means of nerve growth factor-mimicking short peptides. *Cells* 8, 301.
- Oria, M., Harrison, M., Stallings, V.A., 2019. Dietary reference intakes for sodium and potassium.
- Pickering, G., Mazur, A., Trousselard, M., Bienkowski, P., Yaltsewa, N., Amessou, M., Noah, L., Pouteau, E., 2020. Magnesium status and stress: the vicious circle concept revisited. *Nutrients* 12, 3672.
- Rahimlou, M., Morshedzadeh, N., Karimi, S., Jafarirad, S., 2018. Association between dietary glycemic index and glycemic load with depression: a systematic review. *European journal of nutrition* 57, 2333–2340.
- Ranjbar, E., Shams, J., Sabetkasaei, M., M-Shirazi, M., Rashidkhani, B., Mostafavi, A., Bornak, E., Nasrollahzadeh, J., 2014. Effects of zinc supplementation on efficacy of antidepressant therapy, inflammatory cytokines, and brain-derived neurotrophic factor in patients with major depression. *Nutritional neuroscience* 17, 65–71.
- Redlich, R., Opel, N., Bürger, C., Dohm, K., Grotegerd, D., Förster, K., Zaremba, D., Meinert, S., Repple, J., Enneking, V., 2018. The limbic system in youth depression: brain structural and functional alterations in adolescent in-patients with severe depression. *Neuropsychopharmacology* 43, 546–554.
- Rees, K., Dyakova, M., Ward, K., Thorogood, M., Brunner, E., 2013. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Salari-Moghaddam, A., Saneei, P., Larijani, B., Esmailzadeh, A., 2019. Glycemic index, glycemic load, and depression: a systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical nutrition* 73, 356–365.

- Samele, C., Patel, M., Boydell, J., Leese, M., Wessely, S., Murray, R., 2007. Physical illness and lifestyle risk factors in people with their first presentation of psychosis. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 42, 117–124.
- Słupski, J., Cubała, W.J., Górski, N., Gałuszko-Węgielnik, M., Wiglusz, M.S., 2018. Role of copper in depression. Relationship with ketamine treatment. *Medical Hypotheses* 119, 14–17.
- Szewczyk, B., Kubera, M., Nowak, G., 2011. The role of zinc in neurodegenerative inflammatory pathways in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 35, 693–701.
- Wang, J., Um, P., Dickerman, B.A., Liu, J., 2018. Zinc, magnesium, selenium and depression: a review of the evidence, potential mechanisms and implications. *Nutrients* 10, 584.
- Willett, W.C., Koplan, J.P., Nugent, R., Dusenbury, C., Puska, P., Gaziano, T.A., 2006. Prevention of chronic disease by means of diet and lifestyle changes. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd edition.
- Zarate Jr, C.A., Mathews, D.C., Furey, M.L., 2013. Human biomarkers of rapid antidepressant effects. *Biological psychiatry* 73, 1142–1155

CHAPITRE 3

Impact de la dyshoméostasie métallique sur le trouble bipolaire

1. Introduction

Les éléments traces, à une concentration optimale sont nécessaires au bon fonctionnement du système biologique humain. Leur déficience pourrait entraîner différents troubles métaboliques tandis que les concentrations accrues sont toxique (**Mustak et al., 2008**). Divers études ont montré que les oligo-éléments sont impliqués dans les troubles neuropsychiatriques (**Shayganfard, 2022**).

De nombreuses recherches ont été menées pour comprendre le rôle du zinc, cuivre et sélénium dans la pathogénèse du trouble bipolaire, où la majorité des études ont montré l'implication de ces éléments dans des processus tels que la neurotransmission, la plasticité synaptique, la régulation de la transduction du signal neuronal ainsi que l'inflammation (**Shayganfard, 2022**).

En outre, en petites concentrations, ces éléments sont des cofacteurs essentiels dans une série de composants enzymatiques et non enzymatiques du système de défense antioxydant (**Vural et al., 2010**). L'homéostasie perturbée en ces éléments peut affecter les composants antioxydants conduisant à un stress oxydatif. Ce phénomène, qui est dû soit à une production accrue de radicaux libres et/ou à des systèmes antioxydants inefficaces, conduit à la peroxydation des lipides. Les lipides sont les principaux éléments constitutifs de la myéline et des membranes neuronales, et le système nerveux semble être particulièrement vulnérable aux dommages oxydatifs, à la fois en raison de sa forte demande en oxygène et du manque de défenses antioxydants (**Joshi and Praticò, 2014; Liu et al., 2015**). La peroxydation des lipides, ainsi que la formation de radicaux libres, peuvent être impliquées dans la neurodégénérescence en induisant une perte de fluidité membranaire et une rupture membranaire, conduisant ainsi à une mort neuronale potentielle (**Bilici et al., 2001**). Le malondialdéhyde (MDA), un produit final de la peroxydation des lipides, est l'un des indices les plus étudiés de la peroxydation des lipides et donc les dommages oxydatifs (**Dubey et al., 2015**). GPX1 est une enzyme antioxydante cytoplasmique et mitochondriale majeure, responsable de la détoxification des peroxydes d'hydrogène et des hydroperoxydes alkyles, limitant ainsi leurs effets délétères (**Cogun et al., 2012**). Une activité réduite de cette enzyme va entraîner une plus grande vulnérabilité cérébrale aux dommages oxydatifs induits par divers toxiques. Des études ont montré que la GPX1 est plus efficace pour détoxifier le H₂O₂ par l'oxydation du glutathion (GSH) (**Ferreira et al., 2024**). Le glutathion est l'un des antioxydants principaux dans le cerveau qui neutralise aussi le stress oxydatif (**Rae and Williams, 2017**). Son déséquilibre a été signalé comme étant impliqué dans de nombreux troubles cérébraux (**Gu et al., 2015**).

Dans cette partie nous nous sommes intéressées à l'étude de l'homéostasie métallique et à son implication sur le système oxydant/antioxydant des patients atteints de TB. Pour cela différents objectifs ont été fixés :

- ✓ la comparaison des concentrations plasmatiques en Zn, Cu et Se entre les patients atteints de trouble bipolaire et des volontaires en bonne santé,
- ✓ la détermination des niveaux des paramètres antioxydants : glutathion peroxydase 1 (GPX1) et le glutathion (GSH), et l'évaluation des dommages oxydatifs via la production du malondialdéhyde (MDA),
- ✓ l'étude de l'association entre l'homéostasie de ces éléments traces -appréciées par les ratios- avec les paramètres du stress oxydatif.

2. Matériel et méthodes 1

2.1. Population de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale cas/témoins, regroupant 36 patients répondant aux critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, quatrième édition pour le trouble bipolaire. Le recrutement s'est déroulé au niveau de l'unité de consultation du service de psychiatrie du Centre Hospitalo-Universitaire de Tlemcen. Le groupe témoin était composé de 39 volontaires en bonne santé, appariés selon l'âge et le sexe avec les patients, sélectionnés et recrutés dans la même zone géographique que les patients.

Les critères d'exclusion suivants ont été appliqués à la fois aux patients et aux témoins : (a) les femmes enceintes ; (b) les sujets atteints de troubles neurodégénératifs ; (c) les sujets souffrant d'autres troubles mentaux tels que la schizophrénie, le trouble schizo-affectif et l'autisme ; (d) les individus souffrant de maladies physiques graves, et les personnes suivant un régime.

Les données sociodémographiques et cliniques ont été recueillies lors d'un entretien avec les participants ; les informations supplémentaires ont été obtenues au moment du prélèvement sanguin ou via le dossier médical.

Chaque patient et témoin a fourni 4 ml d'échantillons de sang prélevés par ponction veineuse dans des tubes de prélèvement sanguin en plastique avec héparine de lithium. Le plasma et les érythrocytes ont été séparés par centrifugation à 3000 tr/min pendant 10 minutes à température ambiante, puis aliquotes et stockés à -80°C.

L'étude a été approuvée par le conseil scientifique de la faculté ainsi que par le comité d'éthique et de déontologie de l'Université de Tlemcen. Tous les participants ont donné leur consentement éclairé, et l'étude a été réalisée conformément à la Déclaration d'Helsinki.

2.2. Détermination des concentrations plasmatiques du zinc, cuivre et sélénium

- *Minéralisation des échantillons*

La minéralisation consiste en une digestion de la matière organique présente dans le plasma, afin d'obtenir une solution contenant la teneur totale des éléments traces présents dans la prise d'essai. La méthode utilisée a été décrite par Toniolo et al (2009). Dans des tubes en téflon sont mis 500 μ L de plasma, auxquels sont ajoutés de l'acide nitrique et de du peroxyde d'hydrogène (6 :3). 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 un digesteur par micro-ondes de type TOPwave Analytik Jena AG (Germany). Ce "TOPwave à une capacité de minéraliser 12 échantillons à la fois. Pour le dosage du sélénium un post-traitement est nécessaire. Après refroidissement, 1ml de la solution minéralisée est prélevé et transféré dans des fioles jaugées en verre de 10 ml où les échantillons digérés sont dilués au trait avec 0,1 M de HCl, obtenant ainsi des solutions adaptées à une analyse ultérieure. Cette opération a pour but de réduire le sélénate en sélénite (Toniolo et al., 2009).

Tous les produits chimiques et étalons utilisés dans l'analyse étaient de qualité analytique.

- *Méthode d'analyse*

La technique utilisée est une méthode électrochimique. 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. Dans notre cas, le dosage des éléments traces a été réalisé par voltamétrie cathodique inverse à impulsion différentielle (en anglais «Differential Pulse Cathodic Stripping Voltammetry» DPCSV), avec un analyseur polarographique de type Metrohm (Suisse), selon la méthode décrite par Attar et al. (Attar et al., 2014, 2013, 2011).

2.3. Détermination des marqueurs du système oxydant/antioxydant stress oxydatif

- *Évaluation de l'état de la peroxydation des lipides*

Le dosage du Malondialdéhyde (MDA) plasmatique est la méthode la plus largement utilisée pour la détermination de la peroxydation des lipides, notamment en raison de sa simplicité et de son faible coût. Le MDA a été déterminé selon la méthode de Nourooz-Zadeh et al. (Nourooz-Zadeh, 1999).

- ***Évaluation de l'activité de la glutathion peroxydase 1 des érythrocytes***

La glutathion peroxydase 1 est une enzyme intracellulaire, c'est pourquoi elle a été analysée dans le culot d'érythrocytes selon un protocole décrit par Flohé et Günzler (Flohé and Günzler, 1984). La quantité de glutathion oxydé (GSS) par le tert-butyl hydroperoxide (t-Bu-OOH), spécifique à la GPX sélénodépendante, est mesurée en suivant la décroissance d'absorption du NADPH₂ à 340 nm. Ce dosage en continu (fait à 25°C et à pH 7) permet de maintenir constante la concentration du GSH dans le milieu réactionnel. Le spectrophotomètre à double faisceau utilisé est de marque SPECORD® 210 plus (Analytik Jena, Allemagne). Les résultats sont exprimés en U/g d'hémoglobine. Une unité catalysera l'oxydation par le t-Bu-OOH de 1,0 µmole de glutathion réduit en glutathion oxydé par minute.

- ***Évaluation du taux de glutathion***

Une méthode colorimétrique a été utilisée pour déterminer le glutathion réduit plasmatique (GSH), basée sur la réduction de l'acide 5,5-dithiobis-(2-nitrobenzoïque) (DTNB) par le GSH pour générer de l'acide 2-nitro-5-thiobenzoïque (TNB) coloré selon la méthode d'Ellman (Ellman, 1959).

2.4 Analyses Statistiques

La normalité des données a été testée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov. Les résultats pour les variables continues sont rapportés sous forme de moyenne ± écart type ($X \pm \sigma$) ou médiane (Q1-Q3), et les variables catégorielles sous forme de pourcentages (%). Toutes les analyses, y compris le test du chi-carré, le test t de Student pour échantillons indépendants et la corrélation de Pearson, ont été effectués à l'aide du logiciel IBM SPSS version 25 (IBM Corporation, États-Unis). Graph Pad Prism 9.3.1 (CA, États-Unis) a été utilisé pour visualiser les données.

Un résultat est considéré comme statistiquement significatif lorsque la valeur de p est inférieure à 0,05. Le seuil de signification est indiqué par *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 et ****p < 0,0001.

3. Résultats

3.1. Description de la population d'étude

La population de l'étude comprenait (soixante-quinze) individus, dont (trente-six) patients atteints de troubles bipolaires et (trente-neuf) témoins en bonne santé de la wilaya de Tlemcen. Leurs caractéristiques sont résumées dans le **Tableau3.1**.

Aucune différence significative n'a été remarquée pour l'âge entre cas et témoins ($p=0,740$). Les deux groupes de l'étude étaient en surpoids ($26,9\pm 4,5$ kg/m² chez les cas vs $26,3\pm 3,9$ kg/m² chez les témoins ; $p=0,587$). Les classes d'IMC n'ont pas montré une différence significative entre cas et témoins ($p= 0,794$). De même, la situation familiale n'était pas significativement différente bien que le pourcentage de patients célibataires était plus élevé que celui des témoins. Cependant, le niveau d'instruction ainsi que la situation professionnelle ont montré des différences significatives entre cas et témoins. Les patients avaient un niveau d'instruction inférieur au secondaire et étaient le plus touchés par le chômage.

Tableau 3.1. Caractéristiques générales de la population d'étude

| Paramètres | Cas | Témoins | p-value |
|---|-----------|-----------|---------|
| Sexe (%) | | | |
| Hommes | 50 | 66,7 | 0,143 |
| Femmes | 50 | 33,3 | |
| Age (ans)^a | 39,5±10,6 | 40,3±10,8 | 0,740 |
| IMC (kg/m²)^b | 26,9±4,5 | 26,3±3,9 | 0,587 |
| Class d'IMC (%) | | | 0,794 |
| Normal | 37,5 | 39,5 | |
| Surpoids | 37,5 | 42,1 | |
| Obésité | 25,0 | 10,0 | |
| Niveau d'instruction (%) | | | |
| <Secondaire | 55,6 | 34,2 | 0,012 |
| Secondaire | 25,0 | 13,2 | |
| >Secondaire | 19,4 | 52,6 | |
| Situation familiale (%) | | | |
| Célibataires | 50 | 30,8 | 0,089 |
| Maries | 50 | 69,2 | |
| Activité Professionnelle (%) | | | |
| Avec | 30,6 | 69,2 | 0,003 |
| Sans | 63,9 | 25,6 | |
| Retraités | 5,6 | 5,1 | |

^a Moyenne ±écart type, IMC : Indice de Masse Corporelle.

3.2. Le statut en éléments traces

Les niveaux plasmatiques du Zn, Cu et Se chez les cas et témoins sont présentés dans la **Figure 3.1**.

La concentration plasmatique du Zn était plus faible chez les cas par rapport aux témoins ($0,6 \pm 0,1$ mg/L vs $0,7 \pm 0,1$ mg/L ; $p=0,000$). En revanche, les niveaux plasmatiques de Cu étaient significativement plus élevés chez les cas que chez les témoins ($1,3 \pm 0,1$ mg/L vs $1,1 \pm 0,2$ mg/L, $p=0,000$). En ce qui concerne le sélénium, le niveau plasmatique moyen observé chez les cas était significativement plus bas que celui des témoins ($62,1 \pm 10,0$ µg/L vs $74,9 \pm 11,1$ µg/L, $p = 0,000$).

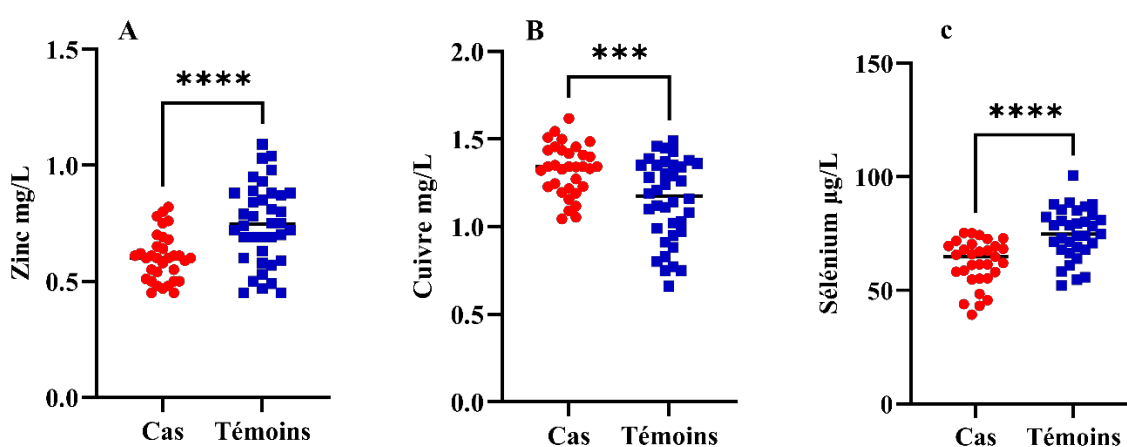


Figure 3.1. Taux plasmatiques du Zn, Cu, et Se dans la population d'étude. Des différences significatives ont été observées dans la concentration plasmatique de Zn (A), du Cu (B) et Se (C) ;*** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

Nous avons ensuite classé la population d'étude en groupe, selon les valeurs plasmatiques de références internationales de Zn, Se et Cu. Quant au Se, nous avons déterminé aussi le pourcentage d'individus ayant une concentration plasmatique nécessaire à une activité optimale de la GPX1 (**Tableau 3.2**).

La plupart des patients (91%) avaient des valeurs de Zn inférieures à la plage de référence, tandis que dans le groupe témoin, 55% étaient déficients. De plus, seulement 9% de nos patients TB se situaient dans l'intervalle de référence normale du Zn contre 45% de volontaires sains ($p= 0,001$). Aucun patient ou témoin n'avait des niveaux de Zn supérieurs à 1,57 mg/L. À l'inverse du Zn, les niveaux de Cuivre dans la majorité de la population étudiée correspondaient à la plage de référence. Précisément, plus de la moitié (67%) des patients avaient un niveau de cuivre normal contre 89% dans le groupe témoin. En considérant la limite supérieure, 33% de nos patients dépassaient la plage de référence normale contre seulement 10% observé chez les

témoins ($p= 0,019$). De plus, aucune carence n'a été signalée chez les deux groupes de l'étude. Concernant le sélénium, 77,4 % des patients présentaient une concentration plasmatique inférieure à la valeur de référence, tandis que seulement 30,3 % des témoins était au-dessous de la norme internationale ($p= 0,000$).

En ce qui concerne le taux plasmatique nécessaire pour une activité optimale de la GPX1, nous avons observé que toute la population avait une concentration au-dessous du seuil essentiel pour l'activité maximale de la GPX1 ($p>0,05$).

Tableau 3.2. Répartition des concentrations plasmatiques de Zn, Cu et Se chez les cas et témoins selon les plages de références internationales.

| | Cas | Témoins | p-value | Références |
|---|------|---------|---------|------------------------|
| Zn (mg/L) | | | | |
| n%, 0,78<Zn | 90,9 | 55,3 | 0,001 | (Ivanova et al., 2022) |
| n%, 0,78<Zn>1,57 | 9,1 | 44,7 | | |
| n%, Zn>1,57 | 0 | 0 | | |
| Cu (mg/L) | | | | |
| n%, 0,6<Cu | 0 | 0 | 0,019 | (Caroli et al., 1994) |
| n% 0,8<Cu>1,4 | 66,7 | 89,5 | | |
| n%, Cu>1,4 | 33,3 | 10,5 | | |
| Se (µg/L) | | | | |
| n% >70 | 22,6 | 69,7 | 0,000 | (Combs Jr, 2015) |
| n% <70 | 77,4 | 30,3 | | |
| pSe^a requis pour l'activité de la GPX1 (µg/L) | | | | |
| n% ≥ 90 | 0 | 3 | 0,329 | (Thomson, 2004) |
| n% <90 | 100 | 97 | | |

^a: pSe : sélénium plasmatique

3.3 Marqueurs du système oxydant/antioxydant

La peroxydation lipidique traduite par le taux de MDA ainsi que l'activité de la GPx1 et la teneur plasmatique en glutathion sont présentés dans le **Tableau 3.3**.

Aucune différence significative n'a été observée dans l'activité de la GPx1 entre les patients avec TB et le groupe témoin, ($104,73 \pm 27,72$ U/g Hb vs $109,02 \pm 36,12$ U/g Hb, $p = 0,592$). De plus, nous n'avons trouvé aucune différence significative dans les niveaux de GSH entre les patients et le groupe témoin ($26,25 \pm 5,10$ µmol/L vs $28,75 \pm 6,48$ µmol/L, $p = 0,088$). De même, le marqueur de la peroxydation lipidique n'a pas montré une différence significative entre les deux groupes de l'étude ($p=0,216$).

Tableau 3.3. Les niveaux plasmatiques des paramètres du système oxydant/antioxydant

| | Cas | Témoins | p-value |
|----------------------------------|------------|------------|---------|
| GPX1 (U/g Hb)^a | 104,7±27,7 | 109,9±43,6 | 0,613 |
| GSH μmol/L^a | 26,2±5,1 | 28,1±7,0 | 0,264 |
| MDA μmol/L^a | 0,6±0,1 | 0,6±0,0 | 0,216 |

^a Moyenne ±écart type.

3.4. Analyse bi-variée des différents paramètres

Nous avons examiné l'inter-corrélation entre les éléments traces ainsi que la corrélation de ces éléments avec les différents paramètres du stress oxydatif (**Figure 3.2**).

Nous avons observé une corrélation négative et significative entre Zn et Cu chez les cas, cette même corrélation a été remarquée chez les témoins mais de façon positive. De plus, chez les cas nous avons noté une corrélation négative entre le MDA et le Cu ($p < 0,05$). Tandis que chez les témoins, le MDA était corrélé négativement avec la GPx1. A noté aussi que chez les témoins, la glutathion peroxydase 1 est corrélée négativement au GSH ($p < 0,05$).

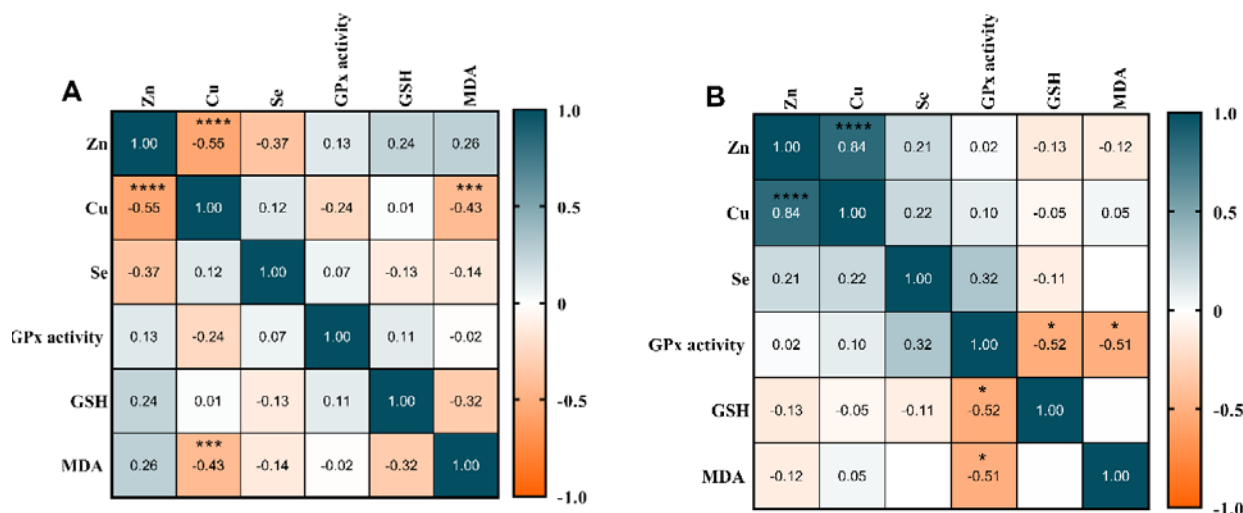


Figure 3.2. Coefficients de corrélation entre les niveaux plasmatiques de Zn, Cu et Se et les paramètres de stress chez les cas (A) et témoins (B). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ et *** $p < 0,001$.

3.5. Evaluation de l'homéostasie des éléments traces chez les cas et témoins

L'homéostasie des éléments traces chez les cas et témoins a été évaluée par l'étude des ratios. **La figure 3** représente la comparaison entre les différents ratios Cu/Zn, Cu/Se et Zn/Se entre cas et témoins.

On observe que le ratio Cu/Zn ainsi que Cu/Se étaient significativement élevés chez les cas par rapport aux témoins ($p < 0,05$). Cependant, le ratio Zn/Se n'a montré aucune différence significative entre les deux groupes de l'étude ($p > 0,06$).

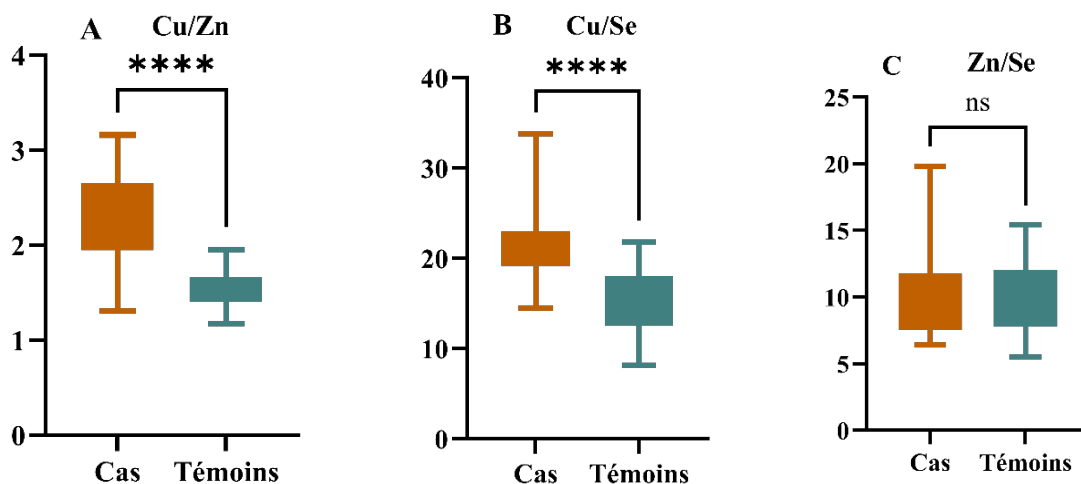


Figure 3.3. Comparaison entre les ratios Cu/Zn (A), Cu/Se (B) et Zn/Se (C) chez les patients atteints de trouble bipolaire et témoins sains ; **** $p < 0,0001$, ns : non significative.

3.6. Etude de l'association entre les différents ratios et les paramètres de stress

Les coefficients de corrélation ont été calculés pour étudier les associations entre les différents ratios Cu/Zn, Cu/Se, Zn/Se et les paramètres de stress oxydatif (**Tableau 3.4**). Une seule corrélation inverse et significative a été observée chez les patients entre Cu/Zn et le MDA ($r = -0.38$, $p = 0.027$), tandis que chez les témoins ce ratio était positivement corrélé au MDA ($r = 0.29$, $p = 0.073$).

Tableau 3.4. Associations entre les différents ratios et les paramètres de stress

| | GPx1 U/g Hb | GSH $\mu\text{mol/L}$ | MDA $\mu\text{mol/L}$ |
|--------------|--|--|---|
| Cu/Zn | *r = 0,112 ; p=0,679 #r =-0,151 ; p=0,442 | *r = 0,123 ; p=0,549 #r =-0,204 ; p=0,297 | *r = 0,293 ; p=0,074 #r =-0,383 ; p=0,028 |
| Cu/Se | *r =-0,097 ; p=0,721 #r =-0,169 ; p=0,391 | *r = 0,092 ; p=0,676 #r =-0,056 ; p=0,778 | *r = 0,105 ; p=0,567 #r =-0,086 ; p=0,663 |
| Zn/Se | *r =-0,104 ; p=0,703 #r =0,079 ; p=0,689 | *r = 0,008 ; p=0,972 #r =0,266 ; p=0,171 | *r =-0,035 ; p=0,847 #r =0,175 ; p=0,372 |

* : Témoins ; # : cas

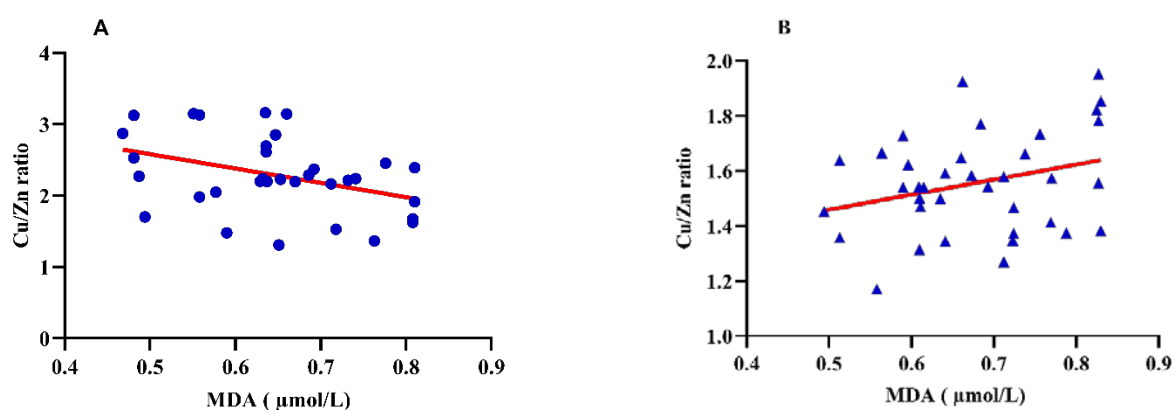


Figure 3.4. Représentation schématique de la corrélation entre le rapport plasmatique Cu/Zn et MDA chez les patients (A) et les témoins (B).

4. Discussion

Les oligo-éléments sont essentiels en tant que facteurs causatifs ou en tant que facteurs thérapeutiques dans les troubles neurologiques et neuropsychiatriques (Shayganfard, 2022). Le premier objectif de cette partie est d'évaluer les niveaux plasmatiques du zinc, cuivre et sélénium de patients atteints de TB et de les comparer à ceux de témoins en bonne santé et aux valeurs de références internationales. Le sélénium via l'acide aminé sélénocystéine joue un rôle antioxydant important grâce à l'enzyme glutathion peroxydase (GPX1) qui utilise le glutathion (GSH) pour dégrader le peroxyde d'hydrogène et les hydroperoxydes de lipides dont le MDA. C'est la première ligne de défense contre les radicaux libres. En effet, le tissu cérébral est constitué de grandes quantités de lipides, qui sont les principaux éléments constitutifs de la myéline et des membranes neuronales (Joshi and Praticò, 2014). Cela fait du cerveau une cible appropriée pour la peroxydation des lipides (Albers and Flint Beal, 2000). La peroxydation lipidique, ainsi que la formation des radicaux libres, peuvent être impliquées dans la

neurodégénérescence induisant une perte de fluidité et une rupture des membranes, conduisant ainsi à une mort neuronale potentielle (**Bilici et al., 2001**). L'ampleur de la peroxydation des lipides cérébraux ne peut être directement évaluée. Cependant, les niveaux de MDA dans différents fluides biologiques reflètent la capacité antioxydante et le degré de dommages cellulaires causés par les espèces réactifs à l'oxygène (ROS) (**Cui et al., 2018; Oglodek, 2018**). De plus, la mesure du rapport Cu/Zn plasmatique est un excellent marqueur du stress oxydatif. En outre, il existe une étroite corrélation positive entre la valeur de ce rapport et le taux circulant des peroxydes lipidiques (**Pincemail et al., 2007**). C'est pourquoi, le second objectif de cette partie consiste à évaluer les paramètres du système oxydant/antioxydant via le dosage de l'activité de la GPX1, du GSH, du MDA, du ratio Cu/Zn. En outre, l'homéostasie et l'interrelation des éléments traces dosés sont évaluées par les ratios Cu/Zn, Cu/Se et Zn/Se.

Dans la présente étude, nos résultats ont montré une diminution significative des niveaux de zinc plasmatique chez les patients atteints de TB, comparés à ceux de volontaires en bonne santé. La plupart des travaux ont reporté les mêmes observations (**Chowdhury et al., 2017; Islam et al., 2018**). Tandis que l'étude de Gonzalez-Estecha et al (2011) a reporté l'inverse, soulignant le fait que les résultats à ce propos ne sont pas unanimes. De même, les concentrations de sélénium étaient significativement plus faibles chez les patients par rapport aux témoins ($p < 0,05$). Chowdhury et al (2017) ont indiqué les mêmes constatations. Contrairement au zinc et sélénium, l'analyse de la cuprémie a montré des résultats opposés. En effet, une augmentation significative du niveau de Cu chez les patients atteints de TB par rapport aux témoins a été observée. La plupart des études cliniques rapportent que les patients diagnostiqués avec des troubles neuropsychiatriques ont des niveaux plasmatiques de cuivre plus élevés (**Manser et al., 1989; Misztak et al., 2017**). La comparaison des taux plasmatique de ces minéraux avec les valeurs de référence a révélé que, la plupart des patients (91%) avaient des valeurs de Zn inférieures à la plage de référence, tandis que (55%) des témoins étaient déficients ($p < 0,05$). À l'inverse du Zn, les niveaux de cuivre dans la majorité de la population étudiée correspondaient à la plage de référence. En considérant la limite supérieure, (33%) de nos patients dépassaient la plage de référence normale contre seulement 10% observé chez les témoins ($p < 0,05$). Concernant le sélénium, (77,4%) des patients présentaient une concentration plasmatique inférieure à la valeur de référence, tandis que seulement (30,3%) des témoins était au-dessous de la norme internationale ($p < 0,05$).

Dans la physiologie correcte, le cuivre est essentiel pour l'activité de nombreuses enzymes et protéines assurant le développement et le fonctionnement du cerveau. Sa perte à partir

d'enzymes dépendantes du cuivre et des protéines de son transport facilite l'expansion du pool de cuivre non-céruleoplasmique (**Squitti et al., 2020**). Le cuivre de ce pool peut traverser la barrière hémato-encéphalique et déclencher des réactions de Fenton toxiques, produisant des radicaux libres hautement réactifs. Ces radicaux menacent la physiologie neuronale (**Squitti et al., 2020**). D'autre part, les découvertes récentes sur l'immunité périphérique suggèrent que le trouble bipolaire peut être lié à la neuroinflammation, résultant de l'activation des microglies (**Kotzalidis et al., 2015**). Étant donné que le système nerveux central a une capacité de régénération limitée, il est nécessaire de réguler étroitement les réponses immunitaires dans ce système, car des réponses inflammatoires chroniques peuvent entraîner une neurodégénérescence (**Bajramovic, 2011**). De nombreuses études ont montré que des niveaux accrus de cuivre libre perturbent l'élimination du bêta-amyloïde et aggravent les résultats comportementaux chez les modèles animaux de la maladie d'Alzheimer (**Kitazawa et al., 2016**). De plus, le cuivre déclenche l'activation des microglies cultivées, les amenant à libérer la cytokine pro-inflammatoire TNF α et l'oxyde nitrique dans le milieu de culture (**Hu et al., 2014**). Cependant, les souris nourries avec un régime pauvre en cuivre montrent également des signes d'activation microgliale et astrocytaire, suggérant que l'homéostasie du cuivre est nécessaire physiologiquement pour prévenir la neuroinflammation (**Zucconi et al., 2007**).

Quant au zinc, il est réparti de manière non uniforme dans le cerveau et est le plus abondant dans l'hippocampe, l'amygdale, le cortex cérébral et les bulbes olfactifs (**Frederickson et al., 2000**). La carence en zinc entraîne des changements dans le fonctionnement du SNC, notamment dans la transmission glutaminergique dans le système limbique et le cortex cérébral, qui jouent un rôle important dans l'étiopathogénèse de la dépression (**Mlyniec, 2015**). De plus, les ions zinc peuvent aussi moduler un certain nombre de canaux ioniques ligand- et voltage-dépendants, tels que l'acide gamma-aminobutyrique, le NMDA, les récepteurs de l'acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA) et peuvent également affecter les récepteurs de la sérotonine (**Kalappa et al., 2015; Marchetti, 2014; Satala et al., 2016; Szewczyk et al., 2012**). En influençant ces récepteurs dans des zones spécifiques du cerveau, le Z^{2+} module indirectement la plasticité synaptique, régule la transduction du signal neuronal. D'autres processus sont décrits comme étant modulés par le Zn, tels que la mémoire et l'apprentissage, la labilité émotionnelle, les fonctions psychomotrices, l'attention, l'irritabilité et d'autres fonctions émotionnelles, exécutives et cognitives (**Szewczyk et al. 2011**). En outre, la monothérapie au zinc (30 mg/jour pendant 12 semaines) augmente les taux sériques de BDNF et améliore la dépression (**Solati et al., 2015**). Par ailleurs, le zinc, à une dose thérapeutique de 100 à 150 mg/jour, peut contrecarrer l'effet pro-oxydant du cuivre. C'est pourquoi la thérapie

au zinc est utilisée chez les personnes présentant à la fois des troubles cognitifs et des signes de déséquilibre du cuivre, notamment dans la maladie de Wilson et la maladie d'Alzheimer **(Brewer, 2012; Squitti et al., 2020)**.

Les besoins du cerveau en sélénium sont importants. Différentes concentrations de Se ont été observées dans différentes régions du cerveau. Il est rapporté que les niveaux de sélénium sont plus élevés dans le cervelet et sont responsables du maintien de l'homéostasie du cerveau en générant de nombreux effets épisodiques et en modulant le statut de plusieurs neurotransmetteurs **(Ani et al., 2007; Benton, 2002)**.

En outre, les sélénoprotéines jouent des rôles fondamentaux dans la protection du cerveau contre les dommages oxydatifs et sont aussi impliquées dans la régulation de la réponse inflammatoire **(Biglari et al., 2022; Maes et al., 2009)**. Les dommages causés par les ROS aux lipides de la gaine de myéline peuvent jouer un rôle dans la physiopathologie du trouble bipolaire **(Brown et al., 2014)**.

Dans la présente étude, aucune différence significative n'a été remarquée dans l'activité de la GPX1 érythrocytaire entre cas et témoins. Des observations similaires ont été reportées par Can et al (2011). En revanche, certaines études ont signalé une diminution dans l'activité du GPX1, alors que d'autres ont rapporté une activité accrue. L'absence d'une différence dans l'activité de la GPX1 pourrait être expliquée par le taux plasmatiques du Se. Il a été mentionné qu'une activité optimale de la GPx1 est atteinte à un taux de Se plasmatique de 90 µg/L, or dans notre étude presque toutes la population (cas et témoins) étaient au-dessous de ce seuil **(Thomson, 2004)**. L'activité du GPX1 pourrait être aussi affectée par son substrat le glutathion (GSH).

Le GSH est un tripeptide et est le principal antioxydant dans le cerveau. Il joue plusieurs rôles dans le maintien de l'équilibre redox ainsi que dans la protection des cellules contre le stress oxydatif et la toxicité des xénobiotiques électrophiles **(Forman et al., 2009)**. Ses niveaux dans le cerveau sont élevés surtout pendant le développement précoce **(Burthou and Jauniaux, 2010)**. Dans notre étude, nous n'avons observé aucune différence dans le niveau de GSH entre cas et témoins. Néanmoins, plusieurs études ont rapporté une diminution des niveaux de GSH chez les patients bipolaires **(Raffa et al., 2012; Rosa et al., 2014)**.

De plus, l'étude de l'association entre GPx1 et GSH n'a montré aucune corrélation chez les cas, alors que chez les témoins cette corrélation est négative et significative. L'étude menée par Yao et al (2006) a reporté aussi l'absence de telle corrélation dans la région caudée des échantillons de cerveau post-mortem des patients schizophrènes, bipolaires et dépressifs **(Yao et al., 2006)**.

Ceci indique une perturbation des mécanismes de couplage redox dans le système de défense antioxydant, probablement due à une diminution dans la concentration du Se nécessaire à l'activité de la GPX1 ou l'effet du traitement.

En outre, en dépit du fait qu'il existe un consensus général parmi la majorité des études actuelles sur la présence de niveaux plus élevés de peroxydation lipidique chez les patients atteints de TB (**Andreazza et al., 2008; Machado-Vieira et al., 2007**), aucune différence n'a été observée dans la population d'étude. Les résultats de Gubert et al (2013) sont en accord avec nos observations.

Afin d'évaluer l'équilibre du système oxydant-antioxydant, Il nous a semblé intéressant d'étudier la corrélation entre la GPX1 et le MDA. Nos résultats n'ont montré aucune association significative chez les cas contrairement aux témoins dont la corrélation est positive et significative. Ceci signifie que ce système est en déséquilibre chez les cas. Bien que la littérature sur ce sujet ait toujours signalé un déséquilibre dans ce système chez les patients atteints de TB, nous n'avons trouvé aucune étude qui évalue la corrélation directe entre ces deux paramètres.

D'autre part, l'effet d'une augmentation ou d'une diminution de la concentration d'un seul élément trace n'est pas limité à cet élément seul, mais le schéma de distribution totale des éléments dans l'organisme sera affecté. Nos résultats concernant les ratios des éléments indiquent qu'il existe un déséquilibre net dans l'homéostasie des éléments traces dans le plasma des patients atteints de TB par rapport aux témoins.

Le ratio Cu/Zn élevé dans les troubles bipolaires que nous avons observé a déjà été rapporté par Mazzetti et al (1998). Le ratio Cu/Se est aussi significativement élevé chez les cas, par contre le rapport Zn/Se n'a montré aucune différence. Aucune étude n'a évalué à ce jour ces deux rapports dans les pathologies psychiatriques, or l'étude de Deng et al (2023) menée sur des adultes américains avec troubles du sommeil a rapporté des observations similaires pour le ratio Cu/Se, et inverse pour le Zn/Se.

En général, le cuivre et le zinc ont des fonctions antagonistes en raison de leurs caractéristiques chimiques similaires et se lient aux mêmes sites de nombreuses protéines de liaison aux métaux et des métaloenzymes impliqués dans la lutte contre le stress oxydatif. Un excès de zinc peut provoquer une carence en cuivre et vice versa, perturbant ainsi l'homéostasie de ces éléments. Le ratio Cu/Se peut aussi être un prédicteur clinique du stress oxydatif et du statut inflammatoire (**Ciftci et al., 2003; Guo et al., 2011**). Ce ratio s'est révélé aussi précieux pour la signalisation des hormones thyroïdiennes, l'inflammation et le syndrome coronarien (**Altekin et al., 2005**;

Mittag et al., 2012). Un déséquilibre dans ces rapports pourrait être un indicateur utile pour le pronostic de la maladie mieux que les niveaux plasmatiques pris séparément.

À notre connaissance, aucune étude n'a tenté de corrélérer les paramètres de stress avec les rapports Cu/Zn, Cu/Se, et Zn/Se chez les patients atteints de troubles bipolaires. L'étude de corrélation a montré une association significative et négative seulement entre le rapport Cu/Zn et le MDA chez les cas. Dans le groupe témoin, le rapport était positivement mais non significativement corrélé au MDA. Malgré le rôle prédominant du zinc et du cuivre dans la lutte contre le stress oxydatif, à travers l'enzyme superoxyde dismutase Cu/Zn (Cu/Zn SOD), l'interrelation entre le ratio Cu/Zn et le MDA n'est pas claire. Une étude chez des rats a montré que la teneur en MDA diminuait avec l'augmentation de l'apport en cuivre et du ratio Cu/Zn et restait à un niveau relativement bas (**Duan et al., 2010**). Une autre étude a montré que dans le cœur et le foie des rats, la Cu/Zn SOD est légèrement affectée par un apport minimal en zinc, contrairement au cuivre (**Roughead et al., 1999**). D'autres recherches rapportent le contraire, le ratio cuivre/zinc sérique le plus élevé implique une plus grande peroxydation lipidique. Cela souligne le fait que malgré un consensus concernant le déséquilibre des niveaux plasmatiques de Cu et de Zn dans le trouble bipolaire, les conséquences sur la peroxydation lipidique et les mécanismes de ces perturbations ne sont pas bien établis (**Kabzinska-Milewska et al., 2021**).

5. Conclusion

Cette étude met en lumière l'importance des oligo-éléments, tels que le zinc, le cuivre et le sélénium, dans les troubles neuropsychiatriques, en particulier dans le trouble bipolaire. Dans notre population, une différence significative dans les niveaux plasmatiques de ces éléments a été observée chez les patients atteints de TB par rapport aux sujets sains. La comparaison avec les valeurs de références internationales a montré que la grande majorité des cas sont carencés en zinc et sélénium, alors qu'un excès en cuivre a été observé chez 33%.

Bien que nos résultats ne rapportent aucune différence dans les paramètres du système oxydant/antioxydant, l'étude des ratios Cu/Zn, Cu/Se, Zn/Se révèle une homéostasie perturbée du Cu/Zn et Cu/Se chez les patients atteints de TB. D'autre part, le ratio Cu/Zn est corrélé négativement avec les niveaux du MDA chez les patients. Cette association peut fournir des informations supplémentaires sur le lien potentiel entre les éléments traces, leur homéostasie et le système oxydant/antioxydant, et peut servir aussi à évaluer la progression de la maladie et la réponse au traitement pour une meilleure prise en charge de cette pathologie dans notre pays.

Références

- Altekin, E., Çoker, C., Şişman, A.R., Önvural, B., Kuralay, F., Kırımlı, Ö., 2005. The relationship between trace elements and cardiac markers in acute coronary syndromes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 18, 235–242.
- Andreazza, A.C., Kauer-Sant’Anna, M., Frey, B.N., Bond, D.J., Kapczinski, F., Young, L.T., Yatham, L.N., 2008. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders* 111, 135–144.
- Ani, M., Moshtaghi, A., Aghadavood, M., 2007. Protective effects of selenium and zinc on the brain acetyl cholinesterase activity in lead intoxicated rat. *Research in Pharmaceutical Sciences* 1, 80–84.
- Attar, T., Harek, Y., Dennouni-Medjati, N., 2013. Determination of zinc levels in healthy adults from the west of algeria by differential pulse anodic stripping voltammetry. *Journal: Journal of Advances in Chemistry* 6.
- Attar, T., Harek, Y., Dennouni-Medjati, N., Larabi, L., 2011. Determination of optimal conditions for the dosage of selenium in whole human blood by differential pulse cathodic stripping voltammetry. *Der Pharma Chemica* 3, 400–405.
- Attar, T., Harek, Y., Larabi, L., 2014. Determination of copper in whole blood by differential pulse adsorptive stripping voltammetry. *Mediterranean Journal of Chemistry* 2, 691–700.
- Benton, D., 2002. Selenium intake, mood and other aspects of psychological functioning. *Nutritional neuroscience* 5, 363–374.
- Biglari, S., Davallou, R., Jourahmad, Z., Maghbooli, M., 2022. Effectiveness of Selenium Supplement on Cognitive Function in Patients with Epilepsy. *Neuropsychiatric investigation* (Online) 60, 38–41. <https://doi.org/10.5152/NeuropsychiatricInvest.2022.21003>
- Bilici, M., Efe, H., Köroğlu, M.A., Uydu, H.A., Bekaroğlu, M., Değer, O., 2001. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *Journal of affective disorders* 64, 43–51.
- Brewer, G.J., 2012. Copper excess, zinc deficiency, and cognition loss in Alzheimer’s disease. *Biofactors* 38, 107–113.
- Brown, N.C., Andreazza, A.C., Young, L.T., 2014. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. *Psychiatry research* 218, 61–68.
- Burthon, G., Jauniaux, E., 2010. Oxidative stress, best practice and research. *Clin Obstet Gynaecol* 25, 287–99.
- Can, M., Güven, B., Atik, L., Konuk, N., 2011. Lipid peroxidation and serum antioxidant enzymes activity in patients with bipolar and major depressive disorders. *Psychiatry and Behavioral Sciences* 1, 14.

- Caroli, S., Alimonti, A., Coni, E., Petrucci, F., Senofonte, O., Violante, N., 1994. The assessment of reference values for elements in human biological tissues and fluids: a systematic review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry* 24, 363–398.
- Chowdhury, M.I., Hasan, M., Islam, M.S., Sarwar, M.S., Amin, M.N., Uddin, S.N., Rahaman, M.Z., Banik, S., Hussain, M.S., Yokota, K., 2017. Elevated serum MDA and depleted non-enzymatic antioxidants, macro-minerals and trace elements are associated with bipolar disorder. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 39, 162–168.
- Ciftci, T.U., Ciftci, B., Yis, Ö., Guney, Y., Bilgihan, A., Ogretensoy, M., 2003. Changes in serum selenium, copper, zinc levels and Cu/Zn ratio in patients with pulmonary tuberculosis during therapy. *Biological trace element research* 95, 65–71.
- Combs Jr, G.F., 2015. Biomarkers of selenium status. *Nutrients* 7, 2209–2236.
- Deng, M.-G., Liu, F., Liang, Y., Chen, Y., Nie, J.-Q., Chai, C., Wang, K., 2023. Associations of serum zinc, copper, and selenium with sleep disorders in the American adults: Data from NHANES 2011–2016. *Journal of Affective Disorders* 323, 378–385.
- Drevet, J.R., 2006. The antioxidant glutathione peroxidase family and spermatozoa: a complex story. *Molecular and cellular endocrinology* 250, 70–79.
- Duan, L., Cheng, Y., Jin, Y., 2010. Effect of copper intake and copper-zinc ratio on rat lipid peroxidation in copper deficiency. *Wei Sheng yan jiu= Journal of Hygiene Research* 39, 25–28.
- Dubey, R.K., Gautam, N., Dhakal, N., Baral, N., Lamsal, M., Shyangwa, P.M., 2015. Antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation in patients with bipolar affective disorder. *Journal of Universal College of Medical Sciences* 3, 12–16.
- Ellman, G.L., 1959. Tissue sulfhydryl groups. *Archives of biochemistry and biophysics* 82, 70–77.
- Flohé, L., Günzler, W.A., 1984. [12] Assays of glutathione peroxidase, in: *Methods in Enzymology*. Elsevier, pp. 114–120.
- Forman, H.J., Zhang, H., Rinna, A., 2009. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Molecular aspects of medicine* 30, 1–12.
- Frederickson, Christopher J, Suh, S.W., Silva, D., Frederickson, Cathy J, Thompson, R.B., 2000. Importance of zinc in the central nervous system: the zinc-containing neuron. *The Journal of nutrition* 130, 1471S-1483S.
- González-Estecha, M., Trasobares, E.M., Tajima, K., Cano, S., Fernández, C., López, J.L., Unzeta, B., Arroyo, M., Fuentenebro, F., 2011. Trace elements in bipolar disorder. *Journal of trace elements in medicine and biology* 25, S78–S83.
- Gubert, C., Stertz, L., Pfaffenseller, B., Panizzutti, B.S., Rezin, G.T., Massuda, R., Streck, E.L., Gama, C.S., Kapczinski, F., Kunz, M., 2013. Mitochondrial activity and oxidative stress markers in peripheral blood mononuclear cells of patients with bipolar disorder, schizophrenia, and healthy subjects. *Journal of psychiatric research* 47, 1396–1402.

- Guo, C.-H., Wang, C.-L., Chen, P.-C., Yang, T.-C., 2011. Linkage of some trace elements, peripheral blood lymphocytes, inflammation, and oxidative stress in patients undergoing either hemodialysis or peritoneal dialysis. *Peritoneal Dialysis International* 31, 583–591.
- Hu, Z., Yu, F., Gong, P., Qiu, Y., Zhou, W., Cui, Y., Li, J., Chen, H., 2014. Subneurotoxic copper (II)-induced NF- κ B-dependent microglial activation is associated with mitochondrial ROS. *Toxicology and applied pharmacology* 276, 95–103.
- Islam, Md Rabiul, Islam, Md Reazul, Shalahuddin Qusar, M., Islam, Mohammad Safiqul, Kabir, M.H., Mustafizur Rahman, G., Islam, Md Saiful, Hasnat, A., 2018. Alterations of serum macro-minerals and trace elements are associated with major depressive disorder: a case-control study. *BMC psychiatry* 18, 1–7.
- Ivanova, I.D., Pal, A., Simonelli, I., Atanasova, B., Ventriglia, M., Rongioletti, M., Squitti, R., 2022. Evaluation of zinc, copper, and Cu: Zn ratio in serum, and their implications in the course of COVID-19. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 71, 126944.
- J Bajramovic, J., 2011. Regulation of innate immune responses in the central nervous system. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)* 10, 4–24.
- Joshi, Y.B., Praticò, D., 2014. Lipid peroxidation in psychiatric illness: overview of clinical evidence. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2014.
- Kabzinska-Milewska, K., Czajeczny, D., Wójciak, R.W., 2021. Effect of lithium treatment on the content of lithium, copper, calcium, magnesium, zinc and iron in the hair of patients with bipolar disorder. *Journal of Elementology* 26.
- Kalappa, B.I., Anderson, C.T., Goldberg, J.M., Lippard, S.J., Tzounopoulos, T., 2015. AMPA receptor inhibition by synaptically released zinc. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112, 15749–15754.
- Kitazawa, M., Hsu, H.-W., Medeiros, R., 2016. Copper exposure perturbs brain inflammatory responses and impairs clearance of amyloid-beta. *Toxicological sciences* 152, 194–204.
- Kotzalidis, G.D., Ambrosi, E., Simonetti, A., Cuomo, I., Del Casale, A., Caloro, M., Savoja, V., Rapinesi, C., 2015. Neuroinflammation in bipolar disorders. *Neuroimmunol Neuroinflamm* 2, 10–4103.
- Linter, C., 1985. Neuropsychiatric aspects of trace elements. *British Journal of Hospital Medicine* 34, 361–365.
- Liu, T., Zhong, S., Liao, X., Chen, J., He, T., Lai, S., Jia, Y., 2015. A meta-analysis of oxidative stress markers in depression. *PloS one* 10, e0138904.
- Machado-Vieira, R., Andreazza, A.C., Viale, C.I., Zanatto, V., Cereser Jr, V., da Silva Vargas, R., Kapczinski, F., Portela, L.V., Souza, D.O., Salvador, M., 2007. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neuroscience letters* 421, 33–36.

- Maes, M., Yirmiya, R., Noraberg, J., Brene, S., Hibbeln, J., Perini, G., Kubera, M., Bob, P., Lerer, B., Maj, M., 2009. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metabolic brain disease* 24, 27–53.
- Manser, W.W., Khan, M.A., Hasan, K.Z., 1989. Trace element studies on Karachi population. Part IV: Blood copper, zinc, magnesium and lead levels in psychiatric patients with depression, mental retardation and seizure disorders. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association* 39, 269–274.
- Marchetti, C., 2014. Interaction of metal ions with neurotransmitter receptors and potential role in neurodiseases. *Biometals* 27, 1097–1113.
- Mertz, W., 1995. Risk assessment of essential trace elements: new approaches to setting recommended dietary allowances and safety limits. *Nutrition reviews* 53, 179–185.
- Mezzetti, A., Pierdomenico, S.D., Costantini, F., Romano, F., De Cesare, D., Cucurullo, F., Imbastaro, T., Riario-Sforza, G., Di Giacomo, F., Zuliani, G., 1998. Copper/zinc ratio and systemic oxidant load: effect of aging and aging-related degenerative diseases. *Free Radical Biology and Medicine* 25, 676–681.
- Misztak, P., Opoka, W., Topór-Mądry, R., Nowak, G., Rybakowski, J.K., 2017. The serum concentration of copper in bipolar disorder. *Psychiatr. Pol* 51, 469–481.
- Mittag, J., Behrends, T., Nordström, K., Anselmo, J., Vennström, B., Schomburg, L., 2012. Serum copper as a novel biomarker for resistance to thyroid hormone. *Biochemical Journal* 443, 103–109.
- Młyniec, K., 2015. Zinc in the glutamatergic theory of depression. *Current neuropharmacology* 13, 505–513.
- Nourooz-Zadeh, J., 1999. Ferrous ion oxidation in presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxides in plasma, in: *Methods in Enzymology*. Elsevier, pp. 58–62.
- Raffa, M., Barhoumi, S., Atig, F., Fendri, C., Kerkeni, A., Mechri, A., 2012. Reduced antioxidant defense systems in schizophrenia and bipolar I disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 39, 371–375.
- Rosa, A., Singh, N., Whitaker, E., De Brito, M., Lewis, A., Vieta, E., Churchill, G., Geddes, J., Goodwin, G., 2014. Altered plasma glutathione levels in bipolar disorder indicates higher oxidative stress; a possible risk factor for illness onset despite normal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. *Psychological medicine* 44, 2409–2418.
- Roughead, Z.K., Johnson, L.K., Hunt, J.R., 1999. Dietary copper primarily affects antioxidant capacity and dietary iron mainly affects iron status in a surface response study of female rats fed varying concentrations of iron, zinc and copper. *The Journal of nutrition* 129, 1368–1376.
- Satała, G., Duszyńska, B., Stachowicz, K., Rafalo, A., Pochwat, B., Luckhart, C., Albert, P.R., Daigle, M., Tanaka, K.F., Hen, R., 2016. Concentration-dependent dual mode of Zn

- action at serotonin 5-HT_{1A} receptors: in vitro and in vivo studies. *Molecular neurobiology* 53, 6869–6881.
- Shayganfard, M., 2022. Are essential trace elements effective in modulation of mental disorders? Update and perspectives. *Biological Trace Element Research* 1–28.
- Solati, Z., Jazayeri, S., Tehrani-Doost, M., Mahmoodianfard, S., Gohari, M.R., 2015. Zinc monotherapy increases serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and decreases depressive symptoms in overweight or obese subjects: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutritional neuroscience* 18, 162–168.
- Squitti, R., Pal, A., Picozza, M., Avan, A., Ventriglia, M., Rongioletti, M.C., Hoogenraad, T., 2020. Zinc Therapy in early Alzheimer's disease: Safety and potential therapeutic efficacy. *Biomolecules* 10, 1164.
- Szewczyk, B., Pałucha-Poniewiera, A., Poleszak, E., Pilc, A., Nowak, G., 2012. Investigational NMDA receptor modulators for depression. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 21, 91–102.
- Thomson, C., 2004. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *European journal of clinical nutrition* 58, 391–402.
- Toniolo, R., Tubaro, F., Bin, S., Pizzariello, A., Susmel, S., Dossi, N., Bontempelli, G., 2009. Single-step microwave digestion of food and biological samples for the quantitative conversion of Se into the + 4 oxidation state. *Talanta* 78, 753–758.
- Vural, H., Demirin, H., Kara, Y., Eren, I., Delibas, N., 2010. Alterations of plasma magnesium, copper, zinc, iron and selenium concentrations and some related erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 24, 169–173.
- Yao, J.K., Leonard, S., Reddy, R., 2006. Altered glutathione redox state in schizophrenia. *Disease markers* 22, 83–93.
- Zucconi, G.G., Cipriani, S., Scattoni, R., Balgkouranidou, I., Hawkins, D., Ragnarsdottir, K., 2007. Copper deficiency elicits glial and neuronal response typical of neurodegenerative disorders. *Neuropathology and applied neurobiology* 33, 212–225.

Article



Imbalance of Plasma Copper and Zinc Levels and the Association Between the Cu/Zn Ratio and Lipid Peroxidation in Algerian Bipolar Patients

Ikram Chebieb¹ · Nouria Dennouni Medjati¹ · Yahia Harek² · Baya Guermouche³ · Majda Dali-Sahi¹ · Youssef Kachekouche⁴ · Cherifa Benosman⁵

Received: 25 May 2023 / Accepted: 11 September 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2023

Abstract

Trace elements, through their interaction with biomolecules, can play an important role in the pathophysiology of bipolar disorder and protect against oxidative stress effects. The purpose of this study is to examine plasma concentration levels of zinc (Zn) and copper (Cu) of Algerian patients, diagnosed with bipolar disorder, and to compare these levels with those of healthy controls. The Cu/Zn ratio was calculated to explore a possible correlation between these elements and lipid peroxidation in the study groups. A total of 33 patients diagnosed with bipolar disorder and 38 healthy subjects participated in this study. Plasma copper and zinc concentrations were measured using a polarographic analyzer. The marker of plasma lipid peroxidation (Malondialdehyde: MDA) was determined by UV spectrophotometry. Plasma Cu concentrations were higher in patients compared to controls ($p < 0.05$), while the Zn level was significantly lower. Consequently, the Cu/Zn ratio was significantly different between patients and controls. Regarding MDA, no significant difference was noticed between the two study groups. However, in patients, a negative correlation was found between MDA and Cu/Zn ratio ($r = -0.38$, $p = 0.027$). These results suggested that an elevated Cu/Zn ratio is associated with attenuated lipid peroxidation in our bipolar patients.

Keywords Bipolar disorder · Zinc · Copper · Cu/Zn ratio · MDA · Algerian population

Introduction

Bipolar disorder (BD) is a persistent, severe, and highly disabling psychiatric condition characterized by episodes of

mania and depression, as well as periods of normal behavior [1]. It has been ranked as the 6th leading cause of disability among non-communicable diseases [2]. A recent large cross-sectional study from 11 countries reported an overall lifetime prevalence of approximately 2.4% [3]. In Africa, recent data from community surveys in Nigeria and Ethiopia show lifetime prevalence rates ranging from 0.1 to 1.83% [4]. The cause of bipolar disorder is unknown, although a variety of biochemical, genetic, and environmental factors are implicated in the process of disease development. Copper (Cu) and zinc (Zn) are two essential trace elements for human health and participate in several crucial physiological processes involved in the etiology of mental disorders [5]. Zn plays an important role in the brain due to its neurotransmitter/neuromodulator functions [6]. While copper is an essential component of certain enzymes that participate in the renewal of catecholamines, the disruption of their synthesis can lead to the development of depression [7]. In addition, these two elements act in synergy in several metalloenzymes, such as the antioxidant enzyme superoxide dismutase Zn-Cu (Cu/Zn SOD), which plays a major role in

✉ Ikram Chebieb
chebieb.ik@gmail.com; Ikram.chebieb@univ-tlemcen.dz

¹ Analytical Chemistry and Electrochemistry Laboratory, Department of Biology, University of Abou Bekr Belkaid, 13,000 Tlemcen, Algeria

² Analytical Chemistry and Electrochemistry Laboratory, Department of Chemistry, University of Abou Bekr Belkaid, 13,000 Tlemcen, Algeria

³ Physiology, Physiopathology and Biochemistry of Nutrition Laboratory, Department of Biology, University of Abou Bekr Belkaid, 13,000 Tlemcen, Algeria

⁴ Analytical Chemistry and Electrochemistry Laboratory, Department of Biology, University of Hassiba Benbouali, 02,000 Chlef, Algeria

⁵ Division of Adults, Hospital Center of Rouvray, 76,600 Rouen, France

the fight against oxidative stress [8]. Moreover, there is well-established evidence for a strong association between bipolar disorder and oxidative stress, and some studies highlighted its potential role in the pathogenesis of BD [9, 10]. The nervous system appears to be particularly vulnerable to oxidative damage, due to its high demand for energy and oxygen and the nature of its cell membrane rich in highly peroxidizable polyunsaturated fatty acids [11]. Malondialdehyde (MDA) has been widely used for many years as a biomarker for the lipid peroxidation of polyunsaturated fatty acids in depression and BD [12]. Therefore, the balance between these two metals seems to be important. In this regard, studies suggest that the expression of these two elements as a ratio provides valuable insights, regarding oxidative stress and inflammatory responses in neurological disorders and other pathologies [8, 13]. An imbalance in Cu/Zn ratio could be a useful indicator in the prognosis of diseases [13, 14].

In Africa, especially in Algeria, there are very few studies on BD [4]. This can represent a major problem for the care management of patients. Based on these observations, this study aims to examine the plasma levels of Zn and Cu in a population from the west of Algeria, suffering from bipolar disorder, in order to provide new data that have not yet been recorded in our country. The Cu/Zn ratio is calculated to investigate a possible correlation between these two elements and lipid peroxidation and to recommend this ratio as a useful prognostic indicator for bipolar disorder in order to improve the quality of patient care.

Materials and Methods

Study Design and Blood Sample Collection

This cross-sectional, case-control study was conducted during the period from February to July 2019. The sample included 33 patients with bipolar disorder, recruited from the psychiatric department of Tidjani Damerdjil University Hospital Center in Tlemcen (Algeria). The clinical diagnosis was established by a psychiatrist in the department according to DSM-V criteria (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition). Patients with mental disorders other than bipolar disorder (e.g., major depressive episodes, schizophrenia, schizoaffective psychosis) were excluded from the study. The control group consisted of 38 healthy participants, age- and sex-matched to cases, selected from hospital staff, as well as healthy volunteers from the community. The controls had no present or past history of severe and chronic somatic or psychiatric diseases. Common exclusion criteria for both study groups were as follows: participants on diet, taking supplements (vitamins, or minerals), and pregnant or breastfeeding women. None of our participants had inflammatory conditions.

Venous blood samples were collected in the morning from patients with bipolar disorder as well as healthy controls using

heparin tubes and then centrifuged at 3000 x g for 10 min. The obtained plasma was aliquoted and stored at -70°C until use.

Participation was voluntary and all participants provided informed consent.

This study was approved by the scientific council of the faculty as well as by the ethics and deontology committee of the University of Tlemcen, under the Helsinki Declaration.

Determination of Plasma Zinc and Copper Concentrations

The plasma levels of zinc and copper were assessed using a polarographic analyzer (Metrohm, Switzerland) according to the method described by Attar et al. [15, 16]. Before analysis, 500 μl of plasma was mineralized in a 6:2 (v/v) mixture of nitric acid (HNO_3 , 65%) and hydrogen peroxide (H_2O_2 , 30%) using a microwave digester "TOPWAVE" ("Analytik Jena", Germany). All chemicals and standards used in the analysis were of analytical grade.

Measurement of Plasma Malondialdehyde Level

Plasma malondialdehyde (MDA), commonly known as a marker of lipid peroxidation, was determined by the method of Nourooz-Zadeh [17].

Statistical Analysis

The normality of data was tested using the Shapiro-Wilk test. Results for continuous variables are reported as mean \pm standard deviation ($\bar{X} \pm \sigma$) or median (Q1–Q3) and categorical variables as percentages (%). All analyses including the chi-square test, two-sample independent *t*-test, and Pearson correlation were performed using IBM SPSS Statistics version 25 software (IBM Corporation, USA). GraphPad Prism 9.3.1 (CA, USA) was used for visualizing the data. A result was considered statistically significant when the *p*-value was less than 0.05, with the degree of differences indicated by $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$, and $****p < 0.0001$.

Results

Study Population

The study population included 71 individuals, 33 cases with bipolar disorders, and 38 healthy controls from the west of Algeria.

Table 1 describes the study population, demographic, and clinical data. The two groups did not differ in terms of gender, age, BMI, and marital status, whereas significant differences were reported concerning education level, employment, and smoking habit. Regarding clinical

characteristics, the median age of onset of the disorder was 24 years, with an average duration of 12 years. Regarding medication use, it was noticed that 48% of patients were on monotherapy (3% on anticonvulsants, 45% on antipsychotics), while 52% of patients were on combined therapy.

Plasma Levels of Trace Elements as well as the Marker of Lipid Peroxidation

Trace element status, Cu/Zn ratio, and the level of the lipid peroxidation marker (MDA) of each study group are presented in Fig. 1. Plasma levels of Cu and the Cu/Zn ratio were significantly higher in cases than in controls ($p < 0.000$ and $p < 0.0001$, respectively). The mean levels of Cu were $1.3 \pm$

0.1 mg/L in bipolar patients and 1.1 ± 0.2 mg/L in controls. In contrast, Zn levels were lower in cases compared to controls (0.6 ± 0.1 mg/L and 0.7 ± 0.1 mg/L, respectively) ($p < 0.0005$). Regarding plasma MDA, there was no significant difference between the two study groups ($p > 0.05$)

We then classified Cu and Zn concentrations into 3 groups, according to the international reference values (Table 2). The percentage of patients with low Zn concentration differed between the groups. Most of the patients (91%) had Zn values lower than the reference range, while in the control group, 55% were deficient. Furthermore, only 9% of our BD patients are within the reference range of Zn vs. 45% in the healthy volunteers (chi-square $p = 0.001$). No patient or control had Zn levels above 1.57 mg/L. Conversely to Zn, Cu levels in the majority of the studied population meet the reference range. Precisely more than half (67%) of the patients had a normal copper level vs. 89% in the control group. Considering the upper limit, 33% of our patients exceed this limit, whereas 10% of the control group had elevated copper (chi-square $p = 0.019$)

Table 1 Demographics and clinical characteristics of the patients with bipolar disorder and the control group

| | Bipolar disorder Patients | Healthy volunteers Controls | <i>p</i> -value |
|---------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------|
| Gender (%) | | | |
| Male | 48.5 | 65.8 | 0.141 ^{NS} |
| Female | 51.5 | 34.2 | |
| Age (years) | 39.4±11.0 ^b | 40.2±10.9 ^b | 0.775 ^{NS} |
| BMI ^a (kg/m ²) | 26.3±3.9 ^b | 26.4±3.9 ^b | 0.990 ^{NS} |
| Normal, % | 36.4 | 36.8 | 0.998 ^{NS} |
| Overweight, % | 45.5 | 44.7 | |
| Obese, % | 18.2 | 18.4 | |
| Education level (%) | | | |
| <Secondary | 57.6 | 31.6 | 0.002 ^{**} |
| Secondary | 27.3 | 13.2 | |
| >Secondary | 15.2 | 55.3 | |
| Marital status (%) | | | |
| Singles | 54.5 | 31.6 | 0.051 ^{NS} |
| Married | 45.5 | 68.4 | |
| Employment (%) | | | |
| Yes | 27.3 | 68.4 | 0.002 ^{***} |
| No | 66.7 | 26.3 | |
| Retirement | 6.1 | 5.3 | |
| Smoking (%) | | | |
| No | 63.6 | 84.2 | 0.047 ^{NS} |
| Yes | 36.4 | 15.8 | |
| Age of onset (year) | 24 (20–52) ^c | | |
| Duration (year) | 12 (6–39) ^c | | |
| Treatment (%) | | | |
| Monotherapy | | | |
| Anticonvulsant | 3 | | |
| Antipsychotic | 45 | | |
| Combined therapy | 52 | | |

^aBMI, body mass index. ^b $\bar{x} \pm \sigma$. ^cMedian (Q1–Q3)

^{NS}Not significant

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Association Study

Pearson’s correlation coefficients were calculated to establish correlations between Cu/Zn ratio and MDA in both study groups. The results are presented in Fig. 2. A significant inverse correlation between Cu/Zn and MDA in patients was observed ($r = -0.38$, $p = 0.027$), while in control the ratio was positively correlated with MDA ($r = 0.29$, $p = 0.073$).

Discussion

Trace elements, such as zinc and copper, are important as causal or therapeutic factors in neurological and neuropsychiatric disorders [20]. Most studies have reported disruption in the distribution and interdependence of these elements in bipolar patients’ serum compared to those of controls [21].

Studies have shown that the highest concentrations of Zn in the brain are found in the hippocampus and amygdala [22]. Moreover, low plasma levels of Zn are linked to depression and bipolar disorder [23, 24]. This observation is consistent with our results, which showed a significant decrease in plasma zinc levels in patients with bipolar disorder, compared to healthy volunteers. However, some studies have reported inverse findings, such as the study of Gonzalez-Estechea et al. [25].

In contrast to the zincemia, the cupremia analysis showed the opposite result. A significant increase in Cu level in patients with BD compared to controls was observed. Most clinical studies report that patients diagnosed with neuropsychiatric disorders have higher plasma copper levels [26, 27].

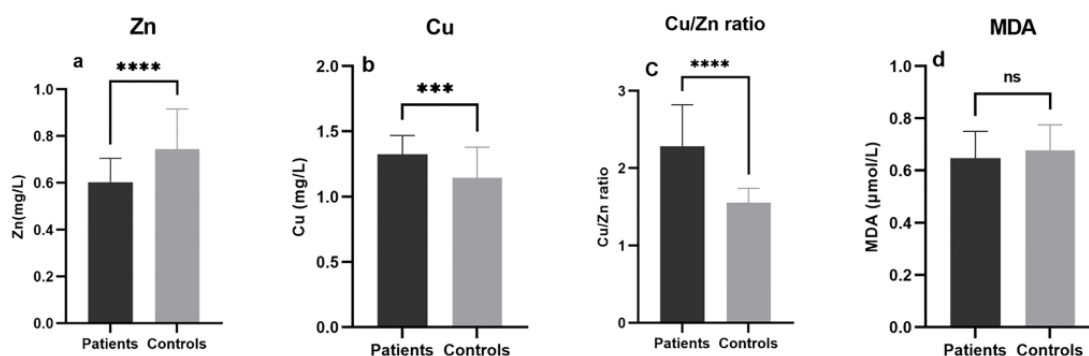


Fig. 1 Comparison of plasma levels of Zn, Cu, Cu/Zn ratio, and MDA between patients with bipolar disorder and healthy controls. Significant differences were observed in plasma Zn concentration (a), Cu concentration (b), and Cu/Zn ratio (c); no significant dif-

ference was observed for MDA (d). *p*-values were calculated by *t*-test for variables normally distributed; ***p* < 0.01, ****p* < 0.001, *****p* < 0.0001. ns, not significant

Table 2 Prevalence of elevated Cu and deficient Zn concentrations in BD patients and healthy controls according to the international reference ranges

| | Patients | Controls | <i>p</i> -value | References |
|------------------------------|----------|----------|-----------------|------------|
| Zn (mg/L) | | | | [18] |
| <i>n</i> %, 0.78 < Zn | 91 | 55 | 0.001*** | |
| <i>n</i> %, 0.78 < Zn > 1.57 | 9 | 45 | | |
| <i>n</i> %, Zn > 1.57 | 0 | 0 | | |
| Cu (mg/L) | | | | [19] |
| <i>n</i> %, 0.6 < Cu | 0 | 0 | 0.019* | |
| <i>n</i> %, 0.8 < Cu > 1.4 | 67 | 89 | | |
| <i>n</i> %, Cu > 1.4 | 33 | 11 | | |

p* < 0.05, *p* < 0.01, ****p* < 0.001

Among bipolar patients, 91% had zinc deficiency compared to 55% in the control group. Contrary to copper, where most of the study groups meet the reference range, except 33% in BD and 11% in the control group who exceed the upper limit [18, 19]. It is difficult to refer to the international reference ranges since most of the authors emphasize that differences between reference values result from differences in the population group (age, sex, country, food, drinking habits, smoking, and medication) [28].

In correct physiology, Cu is essential for the activity of many enzymes and proteins ensuring brain development and functioning. Its loss from copper-dependent enzymes and copper-transporting proteins facilitates the expansion of the pool of non-ceruloplasmin copper [29]. Copper from this pool can cross the blood-brain barrier and trigger toxic Fenton reactions, which produce highly reactive

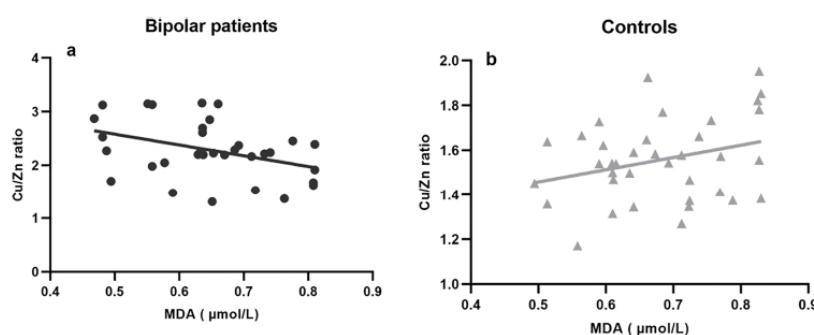


Fig. 2 Pearson correlation analysis of plasma Cu/Zn ratio and MDA in patients and controls. (a) A significant and negative correlation ($r = -0.38, p = 0.027$) in patients' samples. (b) In controls, the analysis revealed a non-significant, positive correlation ($r = 0.29, p = 0.073$)

radicals, threatening neuronal physiology [29]. On the other hand, recent findings from peripheral immunity research hypothesize that bipolar disorder can be linked to neuroinflammation, which results from the activation of microglia [30]. Furthermore, the central nervous system (CNS) is recognized as being immunologically privileged [31]. Given its restricted regenerating capacity, it is necessary to tightly regulate the immune responses in the CNS, since chronic inflammatory responses in the CNS can lead to sustained neurodegeneration [32]. Multiple studies have shown that increased levels of free copper impair the clearance of amyloid beta and worsen behavioral outcomes in animal models of Alzheimer's disease [33]. Moreover, copper triggers the activation of cultured microglia, causing them to release the pro-inflammatory cytokine TNF α and nitric oxide, into the culture media [34]. However, mice fed a copper-deficient diet also display signs of microglial and astrocytic activation, suggesting that copper homeostasis is required physiologically to prevent neuroinflammation [35].

Zinc at a therapeutic dose of 100–150 mg/day can counteract the effect of copper. This is why Zn therapy is used on individuals with both cognitive disorders and signs of copper imbalance, particularly in Wilson's disease and Alzheimer's disease [29, 36]. Indeed, Zn involves the induction of intestinal cell metallothioneins, which block copper absorption from the intestinal tract, thus restoring physiological levels of non-ceruloplasmin copper in the body [29]. Moreover, the study of Sarris et al. [37] provisionally recommends taking Zn at 25 mg/day for adjunctive use in major mood disorders.

The imbalance in the level of these elements in individuals with bipolar disorder is not fully understood. They are often cited as being related to psychopathologies [38]. In fact, under normal circumstances, copper and zinc concentrations are tightly regulated by compensatory mechanisms that act to stabilize them within certain ranges of nutritional intake.

Several factors are proposed in the literature to explain the decrease in zinc levels, for example, a reduction in dietary zinc intake. Indeed, it has been noticed that patients with bipolar disorder have a relatively unhealthy diet [39]. Decreased plasma Zn levels due to poor intestinal absorption of this element may also contribute to these observations [40]. Regarding medication, treatment with antipsychotics and lithium may in part explain the increase or the decrease in the Cu and Zn levels respectively [1, 41]. Patients with bipolar disorder often receive antipsychotic treatment (AP) both during the acute phase of the illness and as prophylactic treatment [42]. In Algeria, due to the unavailability of lithium treatment from the pharmaceutical industry, valproic acid (VA) and carbamazepine (CBZ) are widely used for the treatment of BD as well as antipsychotics [43]. In the present investigation, 45%

of our patients are on AP as monotherapy and those on polytherapy receive antipsychotics combined with anti-convulsants. The statistical analysis of Cu and Zn levels according to treatment categories shows both elevated Cu levels and lower Zn concentrations in the patients under antipsychotic as monotherapy, compared to other categories; despite this difference, the *p*-value was not significant. The limitation of the study is the small number of patients, which does not allow us to conclude that there is a direct association.

In general, Cu and Zn have antagonistic functions due to their similar chemical characteristics and bind to the same sites of many metal-binding proteins [44]. An excess of Zn can cause Cu deficiency and vice versa. Thus, an imbalance in the Cu/Zn ratio could be a useful indicator for disease prognosis better than Cu and Zn levels taken separately [14]. To the best of our knowledge, no study has attempted to correlate plasma MDA with the plasma Cu/Zn ratio in bipolar patients. In this work, a significant elevation of the Cu/Zn ratio was observed in the patients compared to healthy controls.

The correlation study showed a significant and negative association between the Cu/Zn ratio and MDA in bipolar patients, while in the control group, the ratio was positively but non-significantly correlated with MDA. No significant difference was observed in MDA concentration between patients and controls, although most available publications report a higher rate of MDA in BD [10, 21, 24, 45]. Malondialdehyde is not the only biomarker of oxidative stress, and the combination of several parameters is bound to be more informative [10]. Indeed, the results of a recent meta-analysis support the hypothesis that oxidative stress plays an important role in BD [10]. Oxidative stress would probably contribute to diminished neuroplasticity and neurogenesis, and increased apoptosis and neurodegeneration in BD and depression [46, 47]. However, the exact implication of oxidative stress pathways in these processes is still unknown [10]. Despite the preponderant role of zinc and copper in the fight against oxidative stress, through the enzyme Cu/Zn superoxide dismutase (Cu/Zn SOD), the interrelation between the Cu/Zn ratio and MDA is unclear. A study in rats demonstrated that MDA content decreased with increasing Cu intake and Cu/Zn ratio and remained at a relatively low level [48]. Another study showed that in the heart and liver of rats, Cu/Zn SOD is slightly affected by minimal zinc intake, unlike copper [49]. Other research reports the opposite, the highest serum copper/zinc ratio implicates a higher lipid peroxidation, and there would be a strict relationship between the copper/zinc ratio and systemic oxidant burden, particularly in age-related chronic degenerative diseases [50]. This highlights the fact that despite a consensus regarding the imbalance in plasma Cu and Zn levels in TB, the consequences of lipid peroxidation and the mechanisms of these disturbances are not well established [38].

Conclusion

The present findings in bipolar patients from the west of Algeria support an alteration in Cu and Zn plasma levels expressed as an increase in Cu concentration and a decrease in Zn level, resulting in a higher Cu/Zn ratio in cases compared to controls. This ratio is negatively correlated with MDA levels in bipolar patients. This suggests that an imbalance in Cu/Zn is associated with attenuated lipid peroxidation in the patients' sample BD.

Acknowledgements We are grateful to the patients and healthy volunteers who participated in this study.

Author Contribution Nouria Dennouni-Medjati conceived the study design. Ikram Chebieb and Cherifa Benosman collected the sample and data via face-to-face interviews. Yahia Harek performed the Cu and Zn measurements. Ikram Chebieb and Baya Guermouche analyzed MDA. Ikram Chebieb and Youssef Kachekouche performed the statistical analysis. Ikram Chebieb and Nouria Dennouni-Medjati prepared the first draft of the manuscript. Nouria Dennouni-Medjati and Majda Dali-Sahi corrected the final version. All authors read and approved the final version.

Funding This work was supported by the General Direction of Scientific Research and Technological Development (DGRSDT), as part of the socio-economic research project entitled "Implication of micronutrients in the development of certain pathologies in western Algeria" (Project No. 12/Univ-Tlemcen/DGRSDT, 2019, Algeria).

Data Availability The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Declarations

Ethics Approval This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the scientific council of the faculty as well as the ethics and deontology committee of the University of Tlemcen (CEDUT 03/07/2018).

Consent to Participate Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Consent for Publication Not applicable

Competing Interests The authors declare no competing interests.

References

- Sussulini A, Banzato CE, Arruda MA (2011) Exploratory analysis of the serum ionic profile for bipolar disorder and lithium treatment. *Int J Mass Spectrom* 307:182–184. <https://doi.org/10.1016/j.ijms.2010.11.013>
- Eroglu MZ, Karakus G, Tamam L (2013) Bipolar disorder and suicide. *Dusunen Adam* 26:139. <https://doi.org/10.5350/DAJPN2013260203>
- Rowland TA, Marwaha S (2018) Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol* 8:251–269. <https://doi.org/10.1177/2045125318769235>
- Esan O, Esan A (2016) Epidemiology and burden of bipolar disorder in Africa: a systematic review of data from Africa. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 51:93–100. <https://doi.org/10.1007/s00127-015-1091-5>
- Świądro M, Ordon K, Herman M, Dudek D, Wietecha-Poslusznay R (2021) Copper and Zinc as Potential Biomarkers of Mood Disorders and Pandemic Syndrome. *Molecules* 27:91. <https://doi.org/10.3390/molecules27010091>
- Siwek M, Sowa-Kućma M, Styczeń K, Szewczyk B, Reczyński W et al (2016) Decreased serum zinc concentration during depressive episode in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 190:272–277. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.026>
- Styczeń K, Sowa-Kućma M, Siwek M, Dudek D, Reczyński W et al (2016) Study of the serum copper levels in patients with major depressive disorder. *Biol Trace Elem Res* 174:287–293. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0720-5>
- Mravunac M, Szymlek-Gay EA, Daly RM, Roberts BR, Formica M et al (2019) Greater circulating copper concentrations and copper/zinc ratios are associated with lower psychological distress, but not cognitive performance, in a sample of Australian older adults. *Nutrients* 11:2503. <https://doi.org/10.3390/nu11102503>
- Andreazza AC, Wang JF, Salmasi F, Shao L, Young LT (2013) Specific subcellular changes in oxidative stress in prefrontal cortex from patients with bipolar disorder. *J Neurochem* 127:552–561. <https://doi.org/10.1111/jnc.12316>
- Jiménez-Fernández S, Gurpegui M, Garrote-Rojas D, Gutiérrez-Rojas L, Carretero MD et al (2021) Oxidative stress parameters and antioxidants in patients with bipolar disorder: Results from a meta-analysis comparing patients, including stratification by polarity and euthymic status, with healthy controls. *Bipolar Disord* 23:117–129. <https://doi.org/10.1111/bdi.12980>
- Liu T, Zhong S, Liao X, Chen J, He T et al (2015) A meta-analysis of oxidative stress markers in depression. *PLoS One* 10:e0138904. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138904>
- Maes M, Landucci Bonifacio K, Morelli NR, Vargas HO, Barbosa DS, et al. (2019) Major differences in neurooxidative and neuroinflammatory stress pathways between major depressive disorder and types I and II bipolar disorder. *Mol Neurobiol* 56: 141–156. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1051-7>.
- Kazi Tani LS, Gourlan AT, Dennouni-Medjati N, Telouk P, Dali-Sahi M et al (2021) Copper isotopes and copper to zinc ratio as possible biomarkers for thyroid cancer. *Front Med* 8:698167. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.698167>
- Malavolta M, Piacenza F, Basso A, Giacconi R, Costarelli L et al (2015) Serum copper to zinc ratio: Relationship with aging and health status. *Mech Ageing Dev* 151:93–100. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.01.004>
- Attar T, Dennouni-Medjati N, Harek Y, Larabi L (2013) Determination of zinc levels in healthy adults from the west of Algeria by differential pulse anodic stripping voltammetry. *J Adv Chem* 6:855–860. <https://doi.org/10.24297/jac.v6i1.964>
- Attar T, Harek Y, Larabi L (2014) Determination of copper in whole blood by differential pulse adsorptive stripping voltammetry. *Mediterr J Chem* 2:691–700. <https://doi.org/10.13171/mjc.2.6.2014.21.02.25>
- Nourooz-Zadeh J (1999) Ferrous ion oxidation in presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxides in plasma. In: *Methods in enzymology*. Elsevier, pp 58–62
- Ivanova ID, Pal A, Simonelli I, Atanasova B, Ventriglia M et al (2022) Evaluation of zinc, copper, and Cu: Zn ratio in serum, and their implications in the course of COVID-19. *J Trace Elem Med Biol* 71:126944. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126944>
- Caroli S, Alimonti A, Coni E, Petrucci F, Senofonte O et al (1994) The assessment of reference values for elements in human biological tissues and fluids: a systematic review. *Crit Rev Anal Chem* 24:363–398. <https://doi.org/10.1080/10408349408048824>

20. Linter C (1985) Neuropsychiatric aspects of trace elements. *Br J Hosp Med (Lond)* 34:361–365
21. Mustak MS, Rao TS, Shanmugavelu P, Sundar NS, Menon RB et al (2008) Assessment of serum macro and trace element homeostasis and the complexity of inter-element relations in bipolar mood disorders. *Clin Chim Acta* 394:47–53. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.04.003>
22. Prakash A, Bharti K, Majeed ABA (2015) Zinc: indications in brain disorders. *Fundam Clin Pharmacol* 29:131–149. <https://doi.org/10.1111/fcp.12110>
23. Islam MR, Islam MR, Shalahuddin Qusar M, Islam MS, Kabir MH et al (2018) Alterations of serum macro-minerals and trace elements are associated with major depressive disorder: a case-control study. *BMC Psychiatry* 18:1–7. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1685-z>
24. Chowdhury MI, Hasan M, Islam MS, Sarwar MS, Amin MN et al (2017) Elevated serum MDA and depleted non-enzymatic antioxidants, macro-minerals and trace elements are associated with bipolar disorder. *J Trace Elem Med Biol* 39:162–168. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.09.012>
25. González-Estecha M, Trasobares EM, Tajima K, Cano S, Fernández C et al (2011) Trace elements in bipolar disorder. *J Trace Elem Med Biol* 25:S78–S83. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2010.10.015>
26. Misztak P, Opoka W, Topór-Mądry R, Nowak G, Rybakowski JK (2017) The serum concentration of copper in bipolar disorder. *Psychiatr Pol* 51:469–481. <https://doi.org/10.12740/PP/Onlin eFirst/65250>
27. Manser WW, Khan MA, Hasan KZ (1989) Trace element studies on Karachi population. Part IV: blood copper, zinc, magnesium and lead levels in psychiatric patients with depression, mental retardation and seizure disorders. *J Pak Med Assoc* 39:269–274
28. Heitland P, Köster HD (2006) Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP–MS. *J Trace Elem Med Biol* 20:253–262. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2006.08.001>
29. Squitti R, Pal A, Picozza M, Avan A, Ventriglia M et al (2020) Zinc Therapy in early Alzheimer's disease: Safety and potential therapeutic efficacy. *Biomolecules* 10:1164. <https://doi.org/10.3390/biom10081164>
30. Kotzalidis GD, Ambrosi E, Simonetti A, Cuomo I, Casale AD et al (2015) Neuroinflammation in bipolar disorders. *Neuroimmunol Neuroinflamm* 2:252–262. <https://doi.org/10.4103/2347-8659.167309>
31. Bailey SL, Carpentier PA, McMahon EJ, Begolka WS, Miller SD (2006) Innate and adaptive immune responses of the central nervous system. *Crit Rev Immunol* 26:149–188. <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v26.i2.40>
32. Bajramovic J (2011) Regulation of innate immune responses in the central nervous system. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 10:4–24. <https://doi.org/10.2174/187152711794488610>
33. Kitazawa M, Hsu H-W, Medeiros R (2016) Copper exposure perturbs brain inflammatory responses and impairs clearance of amyloid-beta. *Toxicol Sci* 152:194–204. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw081>
34. Hu Z, Yu F, Gong P, Qiu Y, Zhou W et al (2014) Subneurotoxic copper (II)-induced NF- κ B-dependent microglial activation is associated with mitochondrial ROS. *Toxicol Appl Pharmacol* 276:95–103. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.01.020>
35. Zucconi GG, Cipriani S, Scattoni R, Balgkouranidou I, Hawkins D et al (2007) Copper deficiency elicits glial and neuronal response typical of neurodegenerative disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol* 33:212–225. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2006.00793.x>
36. Brewer GJ Copper excess, zinc deficiency, and cognition loss in Alzheimer's disease. *BioFactors (Oxford, England)* 38(2):107–113. <https://doi.org/10.1002/biof.1005>
37. Sarris J, Ravindran A, Yatham LN, Marx W, Rucklidge JJ et al (2022) Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. *World J Biol Psychiatry* 23:424–455. <https://doi.org/10.1080/15622975.2021.2013041>
38. Kabzinska-Milewska K, Czajeczny D, Wójskiak RW (2021) Effect of lithium treatment on the content of lithium, copper, calcium, magnesium, zinc and iron in the hair of patients with bipolar disorder. *J Elem* 26. <https://doi.org/10.5601/jelem.2021.26.3.2172>
39. Beyer JL, Payne ME (2016) Nutrition and bipolar depression. *Psychiatric Clinics* 39:75–86. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.10.003>
40. Alpers DH (2017) Les limites pharmacocinétiques pour définir la dose adéquate de la supplémentation en zinc. *Bull Acad Natl Med* 201:431–438. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)30512-6](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)30512-6)
41. Wolf TL, Kotun J, Meador-Woodruff JH (2006) Plasma copper, iron, ceruloplasmin and ferroxidase activity in schizophrenia. *Schizophr Res* 86:167–171. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.05.027>
42. Vacheron-Trystram M-N, Braitman A, Cheref S, Auffray L (2004) Antipsychotiques et troubles bipolaires. *L'Encéphale* 30:417–424. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(04\)95456-5](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(04)95456-5)
43. Khadir S, Lafendi M (2020) Intérêt du Suivi Thérapeutique Pharmacologique des thymorégulateurs dans la prise en charge des patients bipolaires du Service de Psychiatrie du CHU-Tlemcen. Thèse pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie, Université de Tlemcen. <http://dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/18370>
44. Kawahara M, Tanaka K-i, Kato-Negishi M (2022) Copper Biology in Health and Disease: Crosstalk of copper and zinc in the pathogenesis of vascular dementia. *J Clin Biochem Nutr* 71:7. <https://doi.org/10.3164/jcfn.22-40>
45. Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE et al (2002) Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct* 20:171–175. <https://doi.org/10.1002/cbf.940>
46. Maes M, Yirmiya R, Norberg J, Brene S, Hibbeln J et al (2009) The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis* 24:27–53. <https://doi.org/10.1007/s11011-008-9118-1>
47. Fornito A, Malhi G, Lagopoulos J, Ivanovski B, Wood SJ et al (2007) In vivo evidence for early neurodevelopmental anomaly of the anterior cingulate cortex in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 116:467–472. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01069.x>
48. Duan L, Cheng Y, Jin Y (2010) Effect of copper intake and copper-zinc ratio on rat lipid peroxidation in copper deficiency. *Wei Sheng Yan Jiu* = *J Hyg Res* 39:25–28
49. Roughead ZK, Johnson LK, Hunt JR (1999) Dietary copper primarily affects antioxidant capacity and dietary iron mainly affects iron status in a surface response study of female rats fed varying concentrations of iron, zinc and copper. *J Nutr* 129:1368–1376. <https://doi.org/10.1093/jn/129.7.1368>
50. Mezzetti A, Pierdomenico SD, Costantini F, Romano F, De Cesare D et al (1998) Copper/zinc ratio and systemic oxidant load: effect of aging and aging-related degenerative diseases. *Free Radic Biol Med* 25:676–681. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00109-9](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00109-9)

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

CHAPITRE 4

Impact des polymorphismes d'un seul nucléotide du gène de la GPX1 et de celui de la sélénoprotéine P sur le trouble bipolaire

1. Introduction

Plusieurs sélénoprotéines sont impliquées dans la défense antioxydante du système nerveux, la mieux caractérisée est la glutathion peroxydase 1 (GPX1) (**Papp et al., 2007**). La sélénoprotéine P (SEPP1) dont la principale fonction est le stockage et le transport du sélénium, a été impliquée aussi dans la défense antioxydante (**Saito et al., 2004**). Un polymorphisme mononucléotidique (SNP) dans le gène de la GPX1 a été observé au nucléotide 593 (rs1050450) dans l'exon 2 (**Shinkai et al., 2004**). Une substitution de la cytosine (C) par la thymine (T) entraîne une substitution de proline (Pro) par leucine (Leu) au codon 198 (Pro198Leu) (**Shinkai et al., 2004**). Plusieurs lignes de preuves suggèrent que ce polymorphisme pourrait affecter l'activité antioxydante de la GPX1 et que l'allèle Leu est moins réactif que l'allèle Pro, à la stimulation de l'activité enzymatique de la GPX observée lors de la supplémentation en sélénium (**Hu and Diamond, 2003; Jablonska et al., 2009**). D'autre part, le polymorphisme le plus étudié pour la SEPP1 est associé à une transition de la guanine (G) par l'adénosine (A) à la position 24731 dans l'ARNm (rs3877899, exon 5), qui entraîne le changement d'acide aminé alanine (Ala) en thréonine (Thr) dans le codon 234. L'allèle majeur G favorise la production d'une isoforme riche en sélénium de 60 kDa, tandis que l'allèle A favorise l'isoforme à faible teneur en sélénium de 50 kDa. Ce polymorphisme affecte la biodisponibilité du sélénium pour la synthèse de toutes les autres sélénoprotéines en influençant le statut en sélénium, l'efficacité de la supplémentation et l'apport en sélénium aux tissus cibles (**Meplan et al., 2013**).

La plupart des investigations ont associé ses deux polymorphismes avec un risque élevé de développer des cancers (**Janowska et al., 2022; Mohammaddoust et al., 2018**). Cependant, peu d'étude ont étudié ses polymorphismes dans les troubles psychiatriques notamment le trouble bipolaire.

Dans l'étude actuelle, nous voulons enquêter sur la variabilité génétique dans ces deux gènes (GPx1 : rs1050450, SEPP1 : rs3877899) et son association au trouble bipolaire ainsi qu'aux paramètres du système oxydant/antioxydant. Pour cela nous allons :

- ✓ comparer les fréquences alléliques et génotypiques entre cas et témoins,
- ✓ étudier l'effet des génotypes sur le statut en sélénium et l'activité de la GPX1,
- ✓ étudier l'association entre les différents génotypes et les variables sociodémographiques, cliniques, et paramètres du système oxydant/antioxydant.

2. Matériel et Méthodes

2.1. Population de l'étude

Cette étude cas-témoins a inclus un total de soixante-quinze individus, dont trente-six patients atteints de trouble bipolaire diagnostiqués par des psychiatres selon les critères de diagnostics du DSM-IV. Les patients ont été sélectionnés au sein du service de psychiatrie au niveau du CHU de Tlemcen. Trente-neuf témoins en bonne santé ont été sélectionnés parmi le personnel hospitalier, ainsi que des volontaires sains de la communauté et qui n'avaient aucun d'antécédents de maladies somatiques ou psychiatriques graves et chroniques.

Les caractéristiques sociodémographiques ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire lors d'un entretien en face à face.

Cette étude a été approuvée par le conseil scientifique de la faculté ainsi que par le comité d'éthique et de déontologie de l'Université de Tlemcen (CEDUT), conformément aux principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki

2.2. Extraction d'ADN

Du sang périphérique a été prélevé pour chaque participant dans des tubes contenant de l'éthylènediaminetétraacétate (EDTA) et conservé à -80 °C jusqu'à l'extraction de l'ADN.

L'ADN a été isolé à partir des lymphocytes sanguins périphériques en utilisant la méthode de salting out (Miller et al., 1988).

Un spectrophotomètre a été utilisé pour mesurer la pureté et la concentration de l'ADN extrait, et l'électrophorèse sur gel d'agarose a été utilisée pour déterminer sa qualité. Les échantillons ont été stockés à -20 °C jusqu'à leur analyse ultérieure.

2.3. Génotypage :

La méthode PCR-RFLP a été utilisée pour déterminer le polymorphisme rs1050450 dans le gène GPX1. Tandis qu'un séquençage d'amplicons a été utilisé pour déterminer le polymorphisme rs3877899 dans le gène SePP1.

2.4. Analyses statistiques

La normalité a été évaluée à l'aide du test de Kolmogorov Smirnov. Quand la valeur de p est supérieure à 0,05, la distribution est Gaussienne, et les résultats sont exprimés par la moyenne arithmétique \pm écart type, et les tests choisis sont paramétriques. Sinon les variables quantitatives sont exprimées en médianes et les tests choisis sont non paramétriques.

Les variables qualitatives sont présentées en pourcentages (%). Leur comparaison a été faite par le test Khi-deux.

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel IBM SPSS version 25 (IBM Corporation, États-Unis). Graph Pad Prism 9.3.1 (CA, États-Unis) a été utilisé pour visualiser les données.

Un résultat est considéré comme statistiquement significatif lorsque la valeur de p est inférieure à 0,05. Le seuil de signification est indiqué par *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 et ****p < 0,0001

3. Résultats

3.1. Les caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude

D'après le **Tableau 1** plus de la moitié des participants dans les deux groupes de l'étude étaient des hommes (55,3% vs 55,9 %, p=0,958). La moyenne d'âge ne différait pas entre cas et témoins (p>0,05). Il en était de même pour la moyenne d'IMC ainsi que ses différentes classes. Cependant, des différences significatives ont été notées pour le niveau d'instruction et l'activité professionnelle, contrairement à la situation familiale.

Tableau 4.1. Caractéristiques générales de la population d'étude

| Paramètres | Cas | Témoins | p-value |
|---|-----------|----------|---------|
| Sexe (%) | | | |
| Homme | 55,3 | 55,9 | 0,958 |
| Femme | 44,7 | 44,1 | |
| Age (ans)^a | 38,2±11,7 | 40,6±9,1 | 0,336 |
| IMC (kg/m²)^b | 25,1±3,8 | 26,9±4,1 | 0,074 |
| Class d'IMC (%) | | | |
| Normal | 50,0 | 35,1 | 0,113 |
| Surpoids | 42,9 | 37,8 | |
| Obésité | 7,1 | 27,0 | |
| Niveau d'instruction (%) | | | |
| >Secondaire | 67,7 | 40,5 | 0,000 |
| Secondaire | 25,8 | 8,1 | |
| >Secondaire | 6,5 | 51,4 | |
| Situation familiale (%) | | | |
| Célibataire | 54,5 | 36,8 | 0,135 |
| Maries | 45,5 | 63,2 | |
| Activité Professionnelle (%) | | | |
| Avec | 21,2 | 71,1 | 0,000 |
| Sans | 72,7 | 23,7 | |
| Retraité | 6,1 | 5,3 | |

^a Moyenne ±écart type, ^b: Indice de Masse Corporelle.

3.2. La distribution des génotypes et des fréquences alléliques

La distribution des fréquences génotypique et alléliques pour les polymorphismes rs1050450 [GPX1] et rs3877899 [SEPP1] est présentée dans le **Tableau 2**. Les fréquences ne différaient pas significativement entre les deux groupes de l'étude. En effet, le génotype hétérozygote GA (46,9% vs 60,9 ; p=0,256) et l'allèle G (67% vs 70% ; p=0,792) étaient les plus présents. De même, nous n'avons observé aucune disparité dans les fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme rs3877899 dans le gène SEPP1 entre cas et témoins. Le génotype homozygote CC (56,3% vs 60,9 ; p=0,750) et l'allèle C (77 vs 74 ; p =0,262) prédominent les distributions chez les deux groupes d'étude.

Tableau 4.1. Distribution des fréquences génotypiques et alléliques dans la population d'étude

| | | Cas | Témoins | p-value |
|---|----------------------------------|------|---------|---------|
| SEPP1 G>A rs3877899 | <i>Fréquence Génotypique (%)</i> | | | |
| | GG | 43,8 | 39,1 | 0,256 |
| | GA | 46,9 | 60,9 | |
| | AA | 9,4 | 0,0 | |
| | <i>Fréquence allélique (%)</i> | | | |
| | G | 0,67 | 0,70 | 0,792 |
| A | 0,33 | 0,30 | | |
| GPX1 C>T rs1050450 | <i>Fréquence Génotypique (%)</i> | | | |
| | CC | 56,3 | 60,9 | 0,262 |
| | CT | 40,6 | 26,1 | |
| | TT | 3,1 | 13,0 | |
| | <i>Fréquence allélique (%)</i> | | | |
| | C | 77 | 74 | 0,750 |
| T | 23 | 26 | | |

C : Cytosine ; T : Thymine, % : pourcentage

3.3. Evaluation de la teneur en sélénium plasmatique selon les deux génotypes du SNP du GPX1 et du SePP1

La distribution de la teneur plasmatique en sélénium selon les différents SNP chez les cas et chez les témoins est présentée dans la **Figure1**. La comparaison selon les différents génotypes du SNP rs1050450 n'a montré aucune différence significative tant chez les cas (60±10,4µg/L vs 65±9,4µg/L vs 65,94µg/L, p>0,05) que chez les témoins (72,8±10,2µg/L vs 73,7±14,5µg/L vs 81,4±1,5µg/L, p>0,05). De même, le SNP rs3877899 [SePP1] n'a aucun effet sur la concentration de sélénium que ce soit chez les cas (61,7±10,3µg/L vs 63,7±10,5µg/L vs 58,3±4,3µg/L, p>0,05) ou chez les témoins (72,1±9,2µg/L vs 75,4±12µg/L, p>0,05), ni entre cas et témoins.

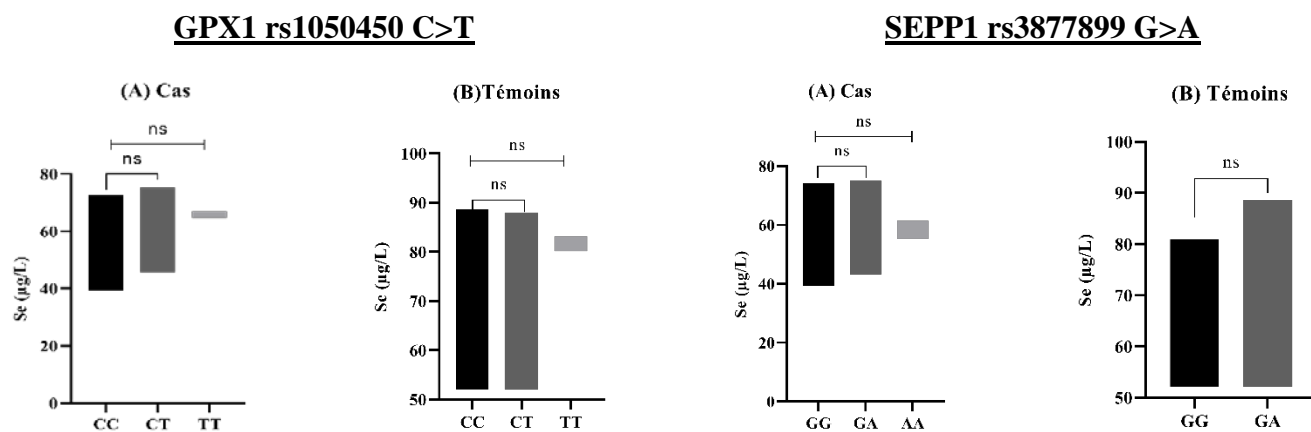


Figure 4.1. La teneur en sélénium plasmatique selon le SNP rs1050450C>T [GPx1] et rs3877899 G>A [SEPP1] dans la population d'étude.

3.4 Evaluation l'activité de la GPX1 érythrocytaire selon les deux génotypes du SNP du GPX1 et du SePP1

La distribution de l'activité de la GPX1 selon les différents SNP chez les cas et les témoins est présentée dans la **Figure2**. Nous n'avons observé aucune différence significative chez les cas (109,6±26,6 U/gHb vs 98,5±35,9 U/gHb vs 119,3 U/gHb, p>0,05) et chez les témoins (102,6±31,4 U/gHb vs 118,6±36,3 U/gHb vs 121, 4±20 U/gHb, p>0,05). De manière similaire, l'activité de la GPX1 n'était pas affectée par les différents génotypes du rs3877899, que ce soit chez les cas (108,5±24,8 U/gHb vs 103,1±31,2 U/gHb vs 96,5U/gHb, p>0,05) ou chez les témoins (98,4±32,4 U/gHb vs 117,2±29,6 U/gHb, p>0,05), ni entre cas et témoins.

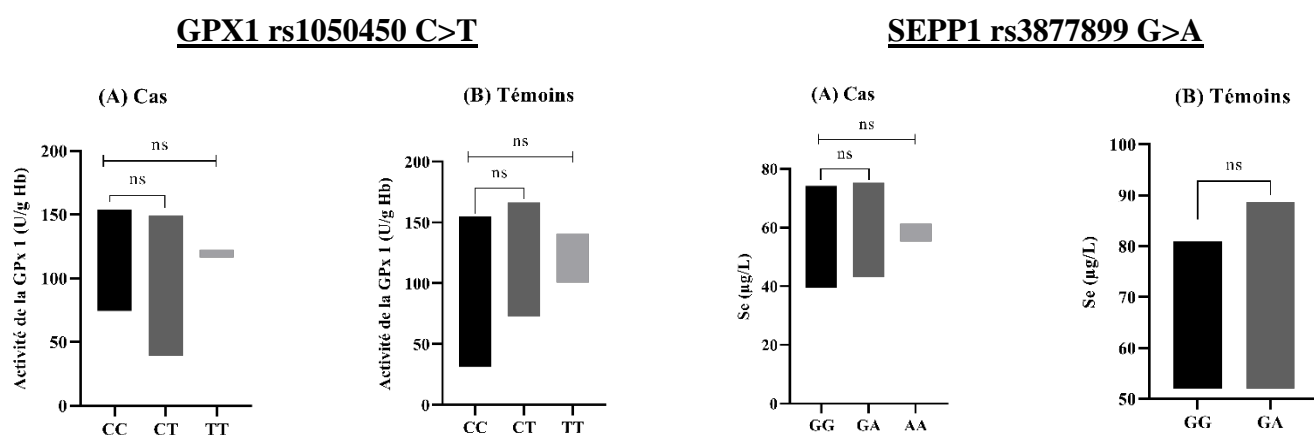


Figure 4.2. L'activité de la GPX1 selon le SNP rs1050450C>T [GPx1] et rs3877899 G>A [SEPP1] dans la population d'étude.

3.5 Association du polymorphisme rs1050450 C>T [GPX1] avec les différentes variables sociodémographiques, cliniques et les paramètres du système oxydant/antioxydant

Ces caractéristiques sont présentées dans le **Tableau 3**. Les antécédents familiaux de troubles psychiatriques étaient présents chez 75% des cas porteurs du génotype CC contre 0% chez les témoins du même génotype ($p < 0,05$). De plus, les patients avec les génotypes CC et CT+TT présentaient une concentration de Se plasmatique inférieure aux témoins du même génotype ($p < 0,05$). En outre, les cas avec le génotype CT+TT présentaient un taux du MDA inférieur aux témoins avec le même génotype ($p < 0,05$). Les autres paramètres à savoir le sexe, l'âge, la consanguinité, l'âge d'apparition du trouble, l'activité de la GPX1 ne différaient pas significativement entre les patients atteints du TB et les témoins selon les sous-groupes des génotypes (CC ou CT+TT) ($p > 0,05$)

Tableau 4.2. Association du polymorphisme GPX1 rs1050450 C>T A aux différents paramètres dans la population générale

| GPX1 C>T rs1050450 | CC | | | CT+TT | | |
|--|-----------------|------------|---------------------|---------------|------------|---------------------|
| | Cas | Témoins | p-value | Cas | Témoins | p-value |
| Sexe (%) | | | | | | |
| Homme | 55,6 | 50 | 0,755 ^{ns} | 57,1 | 33,3 | 0,265 ^{ns} |
| femme | 44,4 | 50 | | 42,9 | 66,7 | |
| Age^a (an) | 39,0±14,0 | 40,5± 10,9 | 0,738 | 36,9 ±9,0 | 40,2±9,08 | 0,410 |
| Consanguinité (%) | | | | | | |
| Absente | 76,5 | 78,6 | 0,889 | 70 | 77,8 | 0,701 |
| Présente | 23,5 | 21,4 | | 30 | 22,2 | |
| ATCDF de troubles psychiatriques(%) | | | | | | |
| Absence | 25 | 100 | 0,000 | 46,2 | 85,7 | 0,085 |
| Présence | 75 | 0 | | 53,8 | 14,3 | |
| Age d'apparition (an) | 22(18,2 ; 45,7) | - | | 22(19 ; 26,2) | - | 0,507 ^c |
| Se (µg/L) | 60±10,4 | 72,8±10,2 | 0,03 | 65,1±9 | 76,3±12,1 | 0,035 |
| GPX1 (U/gHb) | 109,6±26,6 | 102,6±31,4 | 0,544 | 100,1±34,9 | 119,6±30,4 | 0,192 |
| MDA (µmol/L) | 0,6±0,1 | 0,6±0,1 | 0,407 | 0,6±0,1 | 0,7±0,05 | 0,022 |

^a Moyenne ±écart type, ^b: Médiane (Q1 ;Q3).

^c: p entre cas porteur du génotype CC et CT+TT.

3.6 Association du polymorphisme SEPP1 rs3877899 G>A aux différentes variables sociodémographiques, cliniques et paramètres du système oxydant/antioxydant

Les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et les paramètres du système oxydant/antioxydant selon les génotypes du rs3877899 G>A sont présentées dans le **Tableau 4**.

Les cas porteurs des génotypes GG et GA+AA présentaient un taux élevé d'antécédents familiaux de troubles psychiatriques par rapport aux témoins du même génotype (72,7% vs 0%, $p < 0,05$ / et 61,1% vs 9,1%, $p < 0,05$, respectivement). De même, les concentrations en sélénium étaient plus faibles chez les patients porteurs des génotypes GG et GA+AA par rapport aux témoins du même sous-groupe génotypique. Les autres paramètres à savoir le sexe, l'âge, la consanguinité, l'âge d'apparition du trouble, l'activité de la GPX1 et le taux du MDA ne diffèrent pas significativement entre les patients atteints du TB et les témoins selon les sous-groupes des génotypes (GG ou GA+AA) ($p > 0,05$).

Tableau 4.3. Association du polymorphisme SEPP1 rs3877899 G>A aux différents paramètres dans la population d'étude.

| SEPP1 G>A rs3877899 | GG | | | GA+AA | | |
|--|--------------|-----------|--------------|---------------|------------|--------------------|
| | Cas | Témoins | p-value | Cas | Témoins | p-value |
| Sexe (%) | | | | | | |
| Homme | 57,1 | 33,3 | 0,265 | 55,6 | 50 | 0,755 |
| femme | 42,9 | 66,7 | | 44,4 | 50 | |
| Age^a (an) | 37,3±12,1 | 42±11 | 0,374 | 38,7±12,3 | 39,3±8,6 | 0,872 |
| Consanguinité (%) | | | | | | |
| Absente | 75 | 66,7 | 0,676 | 73,3 | 85,7 | 0,411 |
| Présente | 25 | 33,3 | | 26,7 | 14,3 | |
| ATCDF de troubles psychiatriques(%) | | | | | | |
| Absente | 27,3 | 100 | 0,004 | 38,9 | 90,9 | 0,006 |
| Présente | 72,7 | 0 | | 61,1 | 9,1 | |
| Age d'apparition^b (ans) | 20 (19 ; 28) | | | 23(18,5 ; 30) | | 0,963 ^c |
| Se µg/L | 61,7±10,3 | 72,1±9,2 | 0,028 | 63±9,9 | 75,4±12 | 0,005 |
| GPX1 U/gHb | 108,5±24,8 | 98,4±32,4 | 0,439 | 102,3±35,1 | 117,2±29,6 | 0,236 |
| MDA (µmol/L) | 0,6±0,08 | 0,6±0,07 | 0,194 | 0,6±0,1 | 0,7±0,1 | 0,099 |

^a Moyenne ±écart type, ^b: Médiane (Q1 ;Q3).

^c: p entre cas porteur du génotype CC et CT+TT.

4. Discussion

Étant donné le rôle neuromodulateur que joue le sélénium dans la fonction cérébrale, plusieurs études ont examiné sa relation avec plusieurs troubles neuropsychiatriques, notamment le trouble bipolaire (**Cardoso et al., 2016; Rayman et al., 2006**). Des recherches antérieures ont montré qu'une faible concentration en sélénium était liée à l'état dépressif et à d'autres états affectifs négatifs (**Johnson et al., 2013**). Cette carence en sélénium peut être exacerbée par les SNPs dans les gènes codant pour les sélénoprotéines et influencer négativement les rôles protecteurs contre le stress oxydatif joués par certaines sélénoprotéines. En effet, des concentrations plasmatiques inférieures en sélénium ont été associées à quatre SNP dans différentes sélénoprotéines à savoir le rs1050450 [GPX1], rs3877899 et rs7579 [SePP1] et rs3471374 [SELENOS], tandis qu'un SNP (rs7579 [SePP1]) était associé à des concentrations plasmatiques de sélénium plus élevées (**Donadio et al., 2021**). En plus de son activité antioxydante, la GPX1 érythrocytaire représente un biomarqueur largement utilisé de l'état et de l'apport en sélénium, en particulier dans les cas de déficience présumée (**Combs Jr, 2015**). Alors que plusieurs études ont évalué l'influence des SNPs dans les gènes des sélénoprotéines pouvant affecter l'activité de la GPX1, le plus étudié est le rs1050450 dans le gène GPX1 (Pro198Leu). Cependant, des SNPs dans d'autres sélénoprotéines ont également été associés à des altérations de l'activité de la GPX1 chez des volontaires sains. Ceux-ci incluent le rs713041 (GPX4), le rs3877899, le rs7579 (SePP1) et le rs5845 (SELENOF) (**Donadio et al., 2021**).

Dans la présente étude nous nous sommes intéressés à la détermination de la variabilité génétique de deux gènes codant la SePP1 et la GPX1 et de leur impact sur le TB.

Nous n'avons observé aucune différence significative dans la distribution des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme rs1050450 [GPX1] entre les patients atteints de trouble bipolaire et les témoins en bonne santé. Des résultats similaires ont été reportés en Turquie chez des patients atteints du TB et de la dépression majeure et en Chine chez des patients schizophrènes (**Cumurcu et al., 2013; Gao HuiJie et al., 2017**). De même, la comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme rs3877899 [SePP1] entre cas et témoins n'a montré aucune différence significative. La fréquence génotypique de ce polymorphisme a montré des différences significatives entre des femmes iraniennes atteintes de cancer du sein et les contrôles (**Mohammaddoust et al., 2018**). Malheureusement nous n'avons trouvé aucune étude qui explore ce polymorphisme dans les troubles neuropsychiatriques. Cependant nos fréquences alléliques étaient comparables à celles mentionnées dans les populations européennes (G=0,75 ; A=0,24) africaines (G=0,73 ;

A=0,26), ou afro-américaines (A= 0,73 ; G=0,26) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3877899>).

La GPX1 est une enzyme antioxydante cytoplasmique, elle est exprimée dans les cellules astrogliales, est responsable de la détoxification des peroxydes d'hydrogène et des hydroperoxydes alkyles, limitant ainsi leurs effets délétères (Cogun et al., 2012). Des souris knock-out pour la GPX1 ont montré une sensibilité à la toxicité, manifestée par une augmentation marquée de la libération de H₂O₂ et de l'activation de la caspase-3, entraînant ainsi des anomalies neurologiques (Cui et al., 2004; Cutts et al., 1999). La capacité antioxydante de la GPX1 peut participer à la régulation de la réaction inflammatoire dans le cerveau. Les astrocytes GPX1 déficients réduisent le taux de clairance de H₂O₂ entraînant la mort cellulaire (Liddell et al., 2006; Shin et al., 2018). Le polymorphisme rs1050450 [GPX1] induit un changement de l'acide aminé proline en leucine, modifiant ainsi les structures secondaire et tertiaire de la protéine, ce qui va altérer la stabilité et l'activité de la GPX1 et par conséquent, la manière dont l'organisme utilise le sélénium (Donadio et al., 2021). D'autre part, la SePP1 joue un rôle important à la fois dans l'approvisionnement de sélénium aux tissus et dans la défense antioxydante (Saito, 2020). Elle est exprimée à des niveaux élevés dans plus de 90% des régions cérébrales. La SePP1 a été la première sélénoprotéine associée à la signalisation synaptique. La suppression du gène qui l'exprime peut entraîner des lésions nerveuses et même la mort (Dominiak et al., 2016). Le polymorphisme rs3877899 est situé dans la région codante du gène SePP1 et peut réguler la stabilité de la protéine et l'absorption cellulaire de sélénium et de ce fait la synthèse de différentes sélénoprotéines sera affecté, y compris les enzymes antioxydantes, dans différents tissus.

Dans la présente étude, les deux SNP étudiés le rs1050450 [GPX1] et rs3877899 [SePP1] n'affectaient pas significativement le statut en sélénium dans la population générale (cas : $p > 0,05$ et témoins : $p > 0,05$). Des résultats similaires ont été reportés par Cardoso et al (2016) dans une population atteinte de déficience cognitive légère. Cependant, dans une étude menée auprès de 261 adultes aux États-Unis, d'âge moyen de 50 ans, des concentrations plasmatiques de sélénium plus faibles ont été observées chez les sujets présentant le génotype rare TT pour le SNP de l'enzyme GPX1 (Combs et al., 2011). De plus, dans un essai de supplémentation polonais comprenant 95 adultes d'âge moyen de 35 ans, recevant 200 µg de SeMet (Sélénométhionine) par jour pendant six mois, le SNP du gène SePP1 (rs3877899) était associé à des concentrations plasmatiques de sélénium plus faibles uniquement au départ chez les individus présentant le génotype rare AA (Jablonska et al., 2016).

En outre, l'analyse de l'activité érythrocytaire de la GPX1 dans notre étude n'a montré aucun effet des deux SNP rs1050450 [GPX1] et rs3877899 [SePP1] dans les deux groupes de l'étude. Des résultats contradictoires ont été reportés dans ce sens. Plusieurs études ont indiqués que la présence de l'allèle rare T ou du génotype TT pour le rs1050450 est associée à une activité réduite de la GPX1 (**Donadio et al., 2021**). Dans certaines de ces études, une interaction entre le SNP et le sexe modulait l'activité de la GPx1. De plus, les porteurs de l'allèle T pour rs1050450 dans le gène GPX1 ont présenté une réduction de l'expression de l'ARNm de la GPX1 après supplémentation avec des noix du Brésil (**Donadio et al., 2021**). Toutefois, dans d'autres études, l'activité de la GPX dans le sang n'était pas différente entre les différents groupes de génotypes de la GPX1 (**Bošković et al., 2013; Cardoso et al., 2016**). Une réduction de l'activité de la GPX1 a également été associée à rs3877899 dans le gène SePP1 chez des adultes de Nouvelle-Zélande (**Karunasinghe et al., 2012**). Contrairement à l'étude de Cardoso et al (2016) où aucun effet n'a été observé.

D'autre part, la comparaison de la teneur en sélénium plasmatique entre cas et témoins selon les différents génotypes des SNPs rs1050450 et rs3877899 a révélé un taux significativement bas chez les cas quelque soit le génotype des SNPs (tableau 3 et 4). Cependant, l'activité de la GPX1 n'était pas différente entre cas et témoins selon les sous-groupes des génotypes des SNPs rs1050450 et rs3877899. Des études ont montré que l'activité GPX peut atteindre un plateau à certains niveaux de sélénium et qu'une concentration de 90 µg/L est nécessaire pour une activité optimale de l'enzyme (**Thomson, 2004**). Dans notre étude, presque toute la population (cas et témoins) était au-dessous de ce seuil (résultat chapitre précédent). Ceci démontre que l'activité de la GPX1 n'est optimale ni chez les témoins et encore moins chez les cas, en raison du taux insuffisant du Se plasmatique chez la population étudiée.

Nos résultats ont montré aussi une association entre le SNP de la GPX1 et le taux plasmatique du MDA (tableau 3). En effet, les patients ayant le génotype CT+TT avaient une concentration plus faible du MDA par rapport aux témoins du même groupe génotypique. Cette différence pourrait indiquer que les porteurs de ce génotype sont moins vulnérables à la peroxydation lipidique.

Bien que l'association entre ces deux SNP n'a pas montré de liaison directe avec le TB, nous avons remarqué que les antécédents familiaux de troubles psychiatriques étaient présents chez 75% des cas porteurs du génotype CC du rs1050450 [GPX1], toutefois, les cas porteurs des génotypes GG du rs3877899 [SePP1] avaient 72,9 % d'antécédent psychiatrique par rapport

aux témoins. Ce qui souligne une composante héréditaire de ce trouble associée à la variabilité génétique de ces deux SNP.

5. Conclusion

Les résultats de cette étude n'ont pas montré de différences significatives dans les fréquences génotypiques et alléliques des polymorphismes des gènes GPX1 et SePP1 entre les patients atteints de trouble bipolaire et les témoins en bonne santé. Cependant, les patients porteurs du génotype CT+TT dans le gène GPX1 s'avère être mieux protégés contre la peroxydation lipidique. D'un autre côté, les antécédents familiaux de troubles psychiatriques semblent être associés à certains génotypes, suggérant un lien potentiel entre certains troubles psychiatriques et les variations génétiques. Une étude à grande échelle est nécessaire pour confirmer nos résultat et pour mieux comprendre le lien entre ces SNPs, le statut en sélénium et l'efficacité des sélénoprotéines à lutter contre la peroxydation lipidique, et par voie de conséquence le stress oxydatif. Cela souligne l'importance de prendre en considération les variabilités génétiques des individus lors des recommandations en santé publique, car elles peuvent influencer sur le métabolisme du sélénium et la réponse à l'apport en sélénium, permettant ainsi une approche plus personnalisée des besoins en micronutriments. Ces variabilités peuvent aussi prédire parmi les descendants, ceux qui sont susceptibles d'hériter de troubles psychiatriques de leurs parents

Références

- Bošković, M., Vovk, T., Saje, M., Goričar, K., Dolžan, V., Kores Plesničar, B., Grabnar, I., 2013. Association of SOD2, GPX1, CAT, and TNF genetic polymorphisms with oxidative stress, neurochemistry, psychopathology, and extrapyramidal symptoms in schizophrenia. *Neurochemical research* 38, 433–442.
- Cardoso, B.R., Busse, A.L., Hare, D.J., Cominetti, C., Horst, M.A., McColl, G., Magaldi, R.M., Jacob-Filho, W., Cozzolino, S.M., 2016. Pro198Leu polymorphism affects the selenium status and GPx activity in response to Brazil nut intake. *Food & function* 7, 825–833.
- Combs, G.F., Watts, J.C., Jackson, M.I., Johnson, L.K., Zeng, H., Scheett, A.J., Uthus, E.O., Schomburg, L., Hoeg, A., Hoefig, C.S., 2011. Determinants of selenium status in healthy adults. *Nutrition journal* 10, 1–10.
- Combs Jr, G.F., 2015. Biomarkers of selenium status. *Nutrients* 7, 2209–2236.
- Cumurcu, B.E., Ozyurt, H., Ates, O., Gul, I.G., Demir, S., Karlidag, R., 2013. Analysis of manganese superoxide dismutase (MnSOD: Ala-9Val) and glutathione peroxidase (GSH-Px: Pro 197 Leu) gene polymorphisms in mood disorders. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 13, 109.
- Dominiak, A., Wilkaniec, A., Adamczyk, A., 2016. Selenium in the therapy of neurological diseases. Where is it going? *Current neuropharmacology* 14, 282–299.
- Donadio, J.L., Duarte, G.B., Borel, P., Cozzolino, S.M., Rogero, M.M., 2021. The influence of nutrigenetics on biomarkers of selenium nutritional status. *Nutrition Reviews* 79, 1259–1273.
- Gao HuiJie, G.H., Liu Chao, L.C., Song SiJia, S.S., Zhang ChuanQiang, Z.C., Ma Qun, M.Q., Li Xiao, L.X., Xu Luo, X.L., 2017. GPX1 Pro198Leu polymorphism and GSTP1 Ile105Val polymorphisms are not associated with the risk of schizophrenia in the Chinese Han population.
- Gao, S., Jin, Y., Unverzagt, F.W., Liang, C., Hall, K.S., Cao, J., Ma, F., Murrell, J.R., Cheng, Y., Li, P., 2012. Selenium level and depressive symptoms in a rural elderly Chinese cohort. *BMC psychiatry* 12, 1–8.
- Hu, Y.J., Diamond, A.M., 2003. Role of glutathione peroxidase 1 in breast cancer: loss of heterozygosity and allelic differences in the response to selenium. *Cancer research* 63, 3347–3351.
- Jablonska, E., Gromadzinska, J., Reszka, E., Wasowicz, W., Sobala, W., Szeszenia-Dabrowska, N., Boffetta, P., 2009. Association between GPx1 Pro198Leu polymorphism, GPx1 activity and plasma selenium concentration in humans. *European journal of nutrition* 48, 383–386.
- Jablonska, E., Raimondi, S., Gromadzinska, J., Reszka, E., Wiczorek, E., Krol, M., Smok-Pieniazek, A., Nocun, M., Stepnik, M., Socha, K., 2016. DNA damage and oxidative stress response to selenium yeast in the non-smoking individuals: A short-term

- supplementation trial with respect to GPX1 and SEPP1 polymorphism. *European journal of nutrition* 55, 2469–2484.
- Janowska, M., Potocka, N., Paszek, S., Skrzypa, M., Żulewicz, K., Kluz, M., Januszek, S., Baszuk, P., Gronwald, J., Lubiński, J., 2022. An assessment of GPX1 (rs1050450), DIO2 (rs225014) and SEPP1 (rs7579) gene polymorphisms in women with endometrial cancer. *Genes* 13, 188.
- Johnson, L.A., Phillips, J.A., Mauer, C., Edwards, M., Balldin, V.H., Hall, J.R., Barber, R., Conger, T.L., Ho, E.J., O'Bryant, S.E., 2013. The impact of GPX1 on the association of groundwater selenium and depression: a project FRONTIER study. *Bmc Psychiatry* 13, 1–8.
- Karunasinghe, N., Han, D.Y., Zhu, S., Yu, J., Lange, K., Duan, H., Medhora, R., Singh, N., Kan, J., Alzahr, W., 2012. Serum selenium and single-nucleotide polymorphisms in genes for selenoproteins: relationship to markers of oxidative stress in men from Auckland, New Zealand. *Genes & nutrition* 7, 179–190.
- Meplan, C., Dragsted, L.O., Ravn-Haren, G., Tjønneland, A., Vogel, U., Hesketh, J., 2013. Association between polymorphisms in glutathione peroxidase and selenoprotein P genes, glutathione peroxidase activity, HRT use and breast cancer risk. *PloS one* 8, e73316.
- Miller, S.A., Dykes, D.D., Polesky, H., 1988. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic acids research* 16, 1215.
- Mohammaddoust, S., Salehi, Z., Saeidi Saedi, H., 2018. SEPP1 and SEP15 gene polymorphisms and susceptibility to breast cancer. *British Journal of Biomedical Science* 75, 36–39.
- Papp, L.V., Lu, J., Holmgren, A., Khanna, K.K., 2007. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxidants & redox signaling* 9, 775–806.
- Rayman, M., Thompson, A., Warren-Perry, M., Galassini, R., Catterick, J., Hall, E., Lawrence, D., Bliss, J., 2006. Impact of selenium on mood and quality of life: a randomized, controlled trial. *Biological psychiatry* 59, 147–154.
- Saito, Y., 2020. Selenoprotein P as an in vivo redox regulator: disorders related to its deficiency and excess. *Journal of clinical biochemistry and nutrition* 66, 1–7.
- Saito, Y., Sato, N., Hirashima, M., Takebe, G., Nagasawa, S., Takahashi, K., 2004. Domain structure of bi-functional selenoprotein P. *Biochemical Journal* 381, 841–846.
- Shinkai, T., De Luca, V., Zai, G., Shaikh, S., Matsumoto, C., Arnold, P.D., Hwang, R., King, N., Trakalo, J., Potapova, N., 2004. No association between the Pro197Leu polymorphism in the glutathione peroxidase (GPX1) gene and schizophrenia. *Psychiatric Genetics* 14, 177–180.

Thomson, C., 2004. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *European journal of clinical nutrition* 58, 391–402.

Conclusion générale et perspectives

En Algérie, le trouble bipolaire est mal documenté. Ce trouble grave et chronique constitue un handicap dans la vie sociale et professionnelle des patients, et impose de lourdes charges financières à l'état. Par conséquent, l'identification des facteurs de risque de ce trouble surtout dans les pays en développement peut jouer un rôle important dans la prévention et la détection précoce, contribuant ainsi à l'amélioration de sa prise en charge.

Différents résultats ont été dégagés dans notre population. Le trouble bipolaire est à prédominance masculine, sans différence dans l'âge d'apparition entre le sexe. Les femmes sont moins sujettes aux idées suicidaires, mais, elles ont un risque élevé d'hospitalisation répétée. Les antécédents familiaux de troubles psychiatriques constituent un important facteur de risque. Ce trouble impact significativement la vie du patient en l'exposant à un échec scolaire et marital, au chômage et à la dépendance au tabac. Quant à l'apport en micronutriments des inadéquations importantes ont été observées. Une dyshoméostasie métallique liée au trouble est rapportée et le ratio Cu/Zn est corrélé négativement avec les niveaux du MDA chez les patients. Cette association peut fournir des informations supplémentaires sur le lien potentiel entre les éléments traces, leur homéostasie et le système oxydant/antioxydant.

L'étude de la variabilité génétique n'a montré aucune disparité dans les gènes des sélénoprotéines (GPX1 et SePP1). Cependant, les cas porteurs du génotype CC du SNP rs1050450 de la GPX1 ainsi que ceux porteurs du génotype GG du SNP rs3877899 avaient des fréquences élevées d'antécédent familial de troubles psychiatriques. Ce qui souligne une composante héréditaire de ce trouble associée à la variabilité génétique de ces deux SNP.

Nos résultats mettent en lumière l'importance de prendre en compte les interactions complexes entre différents facteurs dans la compréhension et la gestion des troubles bipolaires.

Cette thèse souligne l'importance de mener une étude multidisciplinaire à grande échelle pour identifier tous les facteurs pouvant être associés à ce trouble dans notre population, afin d'établir des stratégies de dépistage et de sensibilisation efficace, minimisant ainsi l'effet délétère de ce trouble sur la vie sociale des personnes. Par ailleurs, des interventions visant à corriger les carences nutritionnelles en ces éléments pourraient être exploitées comme des pistes complémentaires aux approches thérapeutiques conventionnelles.

Conclusion générale et perspectives

En recherche fondamentale, beaucoup de zones d'ombre restent à éclaircir notamment en ce qui concerne la prédisposition génétique, fournissant ainsi de nouvelles pistes afin de mieux comprendre les bases biologiques du TB.

Annexes

➤ Questionnaires

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 ⇒ 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^{er} degré _____ 2eme 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 durée :.....
 Episodes dépressifs : Oui Non la durée:.....

Type de cyclisme prévalent : Manie/dépression dépression / Manie
 L'état actuel : dépression manie hypomanie entre les deux

Evénements précédant les rechutes : Oui Non
 Si oui, nature de l'événement : Familial Social arrêt du traitement
 Précision :....

- Nombre totale des hospitalisations :

-Motif le plus fréquent :.....

-Durée moyenne des hospitalisations :.....

Remarque :

Avez-vous déjà souffert d'autres troubles neurologiques : oui non

-

Avez-vous déjà été sous traitement neurologique : oui non

Psychoéducation : oui non (seul /group)

Âge à la première prescription pharmacologique

Âge au premier contact avec les services psychiatriques

Premier diagnostic psychiatrique

Troubles de l'alimentation Troubles anxieux Abus de substance Troubles de la personnalité
 Troubles psychotiques

Âge au premier stabilisateur d'humeur / antipsychotique atypique

Durée de la maladie

Durée de la maladie non traitée

Polarité du premier épisode : dep hypo(manie) inidentifiable (mixed episode)

Lifetime number of manic episodes 0 1-2 3-5 >6

Lifetime number of depressive episodes

Type de cyclisme prévalent Manic/depressive Manic/depressive

Polarité prévalente dep manie nn indefini

Psychoeducation oui nn (seul /group)

➤ **Enquête alimentaire**

| | Dimanche | Lundi | Mardi |
|-------------------------------|----------|-------|-------|
| Petit déjeuner فطور الصباح | | | |
| Entre repas ما بين الوجبات | | | |
| déjeuner الغذاء | | | |
| Gouter قهوة المساء | | | |
| grignotage ما بين الوجبات | | | |
| Diner العشاء | | | |
| Grignotage بعد العشاء | | | |

| Mercredi | Jeudi | Vendredi | Samedi |
|----------|-------|----------|--------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Préparation des solutions pour l'extraction de l'ADN à partir du sang total

- **Préparation de 500ml EDTA (0,5 M ; pH = 8) :**

Faire dissoudre 93,06g d'EDTA dans 400 ml d'eau distillée puis ajuster jusqu'au 500ml, et avec du NaOH (5M) règle le PH à 8.

- **Préparation de 500ml EDTA Na₂ (0,5 M ; pH = 8) :**

Faire dissoudre 118.53g d'EDTA dans 400 ml d'eau distillée puis ajuster jusqu'au 500ml, et avec du NaOH (5M) règle le PH à 8.

- **Préparation de 500ml Tris HCl (1M ; pH=8) :**

Faire dissoudre 60,57g d'EDTA dans 400 ml d'eau distillée puis ajuster jusqu'au 500ml, et avec du HCl règle le pH à 8.

- **Préparation de 100ml de SDS 10% :**

Pour 10% : 10 g -----> 100ml eau distillée.

- **Préparation de NaCl (5M) :**

Pour 5M: 292,25 g -----> 1000ml eau distillée.

- **Préparation de 2L de TE10/10 :**

20ml tris-Hcl (1M, pH=8)

40ml EDTA (0.5M, pH=8)

qsp 2L eau distillée.

- **Préparation de 1L de TE10/1 :**

10ml tris-Hcl (1M, pH=8)

2 ml EDTA (0.5M, pH=8)

qsp 1L eau distillée.

- **Préparation de 200ml de solution de lyse des globules blancs (SLB) :**

2ml tris-Hcl (1M, pH=8)

40ml EDTA (0.5M, pH=8)

10ml SDS (10%)

qsp 200ml eau distillée.

Protocole d'extraction par la technique de NaCl "Salting out"

1. Lyse des globules rouges :

La lyse des globules rouges est réalisée en complétant le volume de sang (2 à 5ml) ; initialement décongelé à 37°C ; avec un volume de 10 ml d'une solution hypotonique qui est le tris-EDTA (TE10/10) (Tris/acide chlorhydrique (HCl) 10 mM et EDTA 10 mM ; pH = 8,0). Après lavage, les tubes sont mis dans la glace pendant 30 minutes (l'action conjuguée du Tris et du froid provoque un choc hypotonique qui éclatera la membrane des globules rouges) puis centrifugés à 2500 tours/mn pendant 15 mn. Ce qui permet de séparer le surnageant qui contient les débris de globules rouges, des globules blancs qui sont précipités au fond du tube formant un culot.

Par la suite le surnageant est éliminé contenant les débris des globules rouge. Cette opération de lavage est répétée plusieurs fois en ajoutant 10ml de TE10/10 au culot obtenu. Les tubes sont mis dans la glace pendant 10minutes, puis on centrifugé à 2500 tour /mn pendant 15 min. Le surnageant est ensuite éliminé et cette dernière étape est répétée afin d'obtenir un culot blanchâtre de globules blancs.

2. Lyse des leucocytes :

Au culot des globules blancs, 5ml de solution de lyse de globules blancs (SLB) et 125µl de protéinase K (20mg/ml) sont ajoutés. Après homogénéisation les tubes sont mis dans un récipient contenant de l'eau puis incubés dans l'étuve à 37°C pendant une nuit sous agitation douce.

3. Précipitation des débris cellulaires :

Après incubation, 2ml de NaCl (5M) sont ajoutés dans chaque tube. Les tubes sont mélangés vigoureusement puis centrifugés à 4000 tours pendant 10 minutes (on obtient un culot contenant les débris cellulaires, protéiques et le surnageant contenant l'ADN). Le surnageant est récupéré dans des tubes à essais.

4. Précipitation de l'ADN :

Deux volumes d'éthanol absolu froid sont ajoutés dans chaque tube. L'ADN est précipité par agitation douce en retournant délicatement le tube afin de visualiser les filaments de l'ADN sous forme de méduse.

La méduse d'ADN est récupérée par une pipette pasteur à usage unique bien scellée puis rincée une fois à l'éthanol à 70%, la placer dans un tube Eppendorf et la laisser sécher à l'air libre afin de faire évaporer l'éthanol. 133

5. Dissolution et conservation de l'ADN :

La méduse est dissoute dans 200 à 500µl de TE10/1 selon sa taille puis conservée dans des tubes pendant 24h à une température ambiante ensuite à 4°C pour quelques jours ; à -20°C pour plus de 10 ans.

❖ Détermination du polymorphisme rs1050450 dans le gène GPX1

La méthode PCR-RFLP a été utilisée pour déterminer le polymorphisme rs1050450 dans le gène GPX1.

La PCR est une technique utilisée en laboratoire pour amplifier spécifiquement des fragments d'ADN. Elle repose sur l'utilisation répétitive d'une enzyme thermorésistante appelée Taq polymérase, qui synthétise de nouvelles séquences d'ADN à partir de deux amorces complémentaires aux extrémités de la région cible. La procédure comprend trois étapes principales : la dénaturation de l'ADN, l'hybridation des amorces et l'élongation des brins par la Taq polymérase. Ces étapes sont répétées plusieurs fois au cours de cycles de réaction. Bien que le nombre théorique de copies d'ADN double à chaque cycle, des facteurs tels que l'épuisement des réactifs et la baisse de l'activité de l'enzyme peuvent limiter l'amplification. En fin de compte, la PCR produit des fragments d'ADN de même taille correspondant à la région située entre les amorces.

La RFLP (Polymorphisme de Longueur de Fragments de Restriction) est une méthode qui détecte les variations dans la longueur des fragments d'ADN produits lorsque celui-ci est traité avec des enzymes de restriction. Ces variations proviennent de différences génétiques dues à la présence ou à l'absence de sites de restriction. L'électrophorèse sur gel d'agarose est utilisée pour séparer et identifier les fragments d'ADN en fonction de leur taille et quantité. La migration des fragments dépend de leur taille et de la concentration en agarose du gel. Le choix de la concentration du gel est basé sur la taille des fragments à séparer. Pour évaluer précisément la taille des fragments, un marqueur de taille est utilisé. La migration se fait à un voltage spécifique dans un tampon approprié. La révélation se fait par exposition aux rayons UV après coloration avec un agent fluorescent.

Les amorces ont été générées par primer3 et vérifiées par UCSC In-Silico PCR.

GPx1 rs1050450 : F : 5'CTTTGAGAAGTTCCTGGTGGG
R : 5'TGCTGGTCCTGTTGATCCC

Protocole du PCR

▪ Le mélange réactionnel :

12,5 µl de Mix

1 µl d'amorce R

1 µl d'amorce F

9,5 µl d' H₂O

Placer les tubes dans le thermocycleur.

▪ Programme de la PCR :

Le programme d'amplification comporte 35 cycles des trois étapes essentielles de la PCR:

Dénaturation: 30 sec à 94° C

Hybridation: 30 sec à 56° C

Elongation: 1min sec à 72° C

Les 35 cycles de la PCR sont précédés par une dénaturation initiale pendant 5 min à 95° C et une élongation finale de 10 min à 72° C finalise l'amplification.

▪ Vérification des produits de PCR :

Le but de cette étape est de s'assurer du bon déroulement de l'amplification de l'ADN avant de passer à la digestion enzymatique. La présence de notre produit PCR a été vérifiée par une électrophorèse sur gel d'agarose 1% (un champ électrique fait migrer les acides nucléiques chargés négativement du cathode (-) vers l'anode (+)) et en présence d'un marqueur de taille. Il faut vérifier l'obtention d'une bande unique correspondant à la taille de l'amplicon qui est égale à 278pb (paire de bases).

▪ Préparation du gel 1%

On fait dissoudre 0,5 gramme d'agarose dans 50 mL de tampon Tris-Borate-EDTA 1X (TBE) dans un erlenmeyer, le mélange est porté à ébullition jusqu'à la dissolution totale de l'agarose et obtention d'une solution liquide transparente, puis on ajoute un agent fluorescent qui s'intercale entre les bases de l'ADN. Après homogénéisation, le gel est coulé sur cuve horizontale munie d'un peigne pour former les puits au sein du gel. Après polymérisation, on immerge le gel dans la cuve contenant du tampon TBE 1X.

- **La révélation**

Pour chaque échantillon, 3 µL de produit de PCR sont mélangés à 3 µL de tompon de charge puis déposés dans le puit du gel. La migration électrophorétique est conduite à 120 volts pendant 25 min.

- **Digestion enzymatique**

Parmi les utilités de la digestion enzymatique est la détermination des SNPs modifiant un site de restriction, en l'abolissant ou à l'inverse en le créant.

Les produits du PCR sont soumis à une digestion enzymatique par une enzyme de restriction. Dans notre étude nous avons utilisé l'enzyme *Apal*

- **Mix de digestion :**

12 µl d'H₂O

2 µl de Loading Buffer

5 µl d'ADN

1 µl d'enzyme *Apal*

Ce milieu de digestion est incubé à 37° C pendant une nuit

La présence de polymorphisme rs1050450 de l'exon 2 du gène GPX1 fait disparaître le site de restriction de l'enzyme *Apal*.

Donc trois profils de migration électrophorétique peuvent être observés après la digestion enzymatique:

CC: la forme homozygote sauvage (88 et 166 pb)

CT: la forme hétérozygote (88,166 et 278 pb)

TT: la forme homozygote mutée (278 pb)

On peut donc selon le profil migratoire déterminer les génotypes des patients et ceux des témoins en se basant sur la taille des fragments séparés par électrophorèse sur gel d'agarose en présence d'un marqueur de taille.

- ❖ **Détermination du polymorphisme rs3877899 dans le gène SePP1.**

- La méthode utilisée : Séquençage 2ème génération d'amplicon