

République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

-جامعة أوبكر بلقايد-تلمسان

Université ABOUBEKR BELKAID –TLEMSEN

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

Département de Biologie



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de master en sciences biologiques

Option

« *Biologie Moléculaire et Cellulaire* »

Présenté par :

Merahi Fadia Chaima

Boudouaia Souad

Thème :

**Modélisation mathématique d'un modèle prédictif du Trouble
bipolaire dans la wilaya de Tlemcen :**

Soutenue, le .../06/2025, devant le jury composé de :

Présidente : Pr Bouanane Samira

Examinatrice : Dr Merzouk Amel

Encadrante : Pr Dennouni-Medjati Nouria

Invitée : Dr Chebieb Ikram

Année universitaire : 2024/2025



Résumé :

Le trouble bipolaire, maladie psychiatrique chronique caractérisée par des alternances d'épisodes maniaques, dépressifs et mixtes, représente un enjeu de santé mentale majeur, encore sous-diagnostiqué en Algérie.

À partir d'une étude transversale menée sur 60 patients atteints de trouble bipolaire recrutés au niveau du CHU de la wilaya de Tlemcen, et 60 témoins -appariés en âge et en sexe- les données cliniques, biologiques et sociodémographiques ont été analysées statistiquement. Des modèles de régression logistique ont permis d'identifier des facteurs de risque significatifs, tels que la consanguinité, le tabagisme, les antécédents familiaux, ou encore certains biomarqueurs inflammatoires comme les ratios RPL et RNL.

Les résultats montrent que certains paramètres biologiques (HbA1c, triglycérides, ASAT) nécessitent une attention particulière chez les patients bipolaires. Le modèle développé permet non seulement de prédire le risque de trouble bipolaire mais aussi de mieux comprendre l'impact du trouble sur les facteurs sociaux, notamment l'emploi, le niveau d'éducation et le genre.

Mots clés : trouble bipolaire, facteurs de risque, biomarqueurs inflammatoires, wilaya de Tlemcen

الملخص:

الاضطراب ثنائي القطب هو مرض نفسي مزمن يتميز بالتناوب بين نوبات الهوس والاكتئاب والحالات المختلطة، ويمثل تحديًا كبيرًا في مجال الصحة النفسية، لا يزال غير مُشخَّص بشكل كافٍ في الجزائر. انطلاقًا من دراسة مستعرضة شملت 60 مريضًا مصابًا بالاضطراب ثنائي القطب تم تجنيدهم على مستوى مستشفى ولاية تلمسان، و60 شاهدًا مطابقين في السن والجنس، تم تحليل البيانات السريرية والبيولوجية والاجتماعية الديموغرافية إحصائيًا.

وقد مكَّنت نماذج الانحدار اللوجستي من تحديد عوامل خطر ذات دلالة إحصائية، مثل زواج الأقارب، التدخين، التاريخ RNL و RPL العائلي للمرض، بالإضافة إلى بعض المؤشرات الحيوية الالتهابية مثل نسب تتطلب اهتمامًا خاصًا (ASAT ، ثلاثي الغليسريد، وإنزيم HbA1c) أظهرت النتائج أن بعض المؤشرات البيولوجية لدى المرضى المصابين بالاضطراب ثنائي القطب

يسمح النموذج المطور ليس فقط بالتنبؤ بخطر الإصابة بالاضطراب، بل أيضًا بفهم أفضل لتأثيره على العوامل الاجتماعية، لاسيما العمل، المستوى التعليمي، والجنس .

الكلمات المفتاحية: الاضطراب ثنائي القطب، عوامل الخطر، المؤشرات الحيوية الالتهابية، ولاية تلمسان

Absract :

Bipolar disorder is a chronic psychiatric illness characterized by alternating manic, depressive, and mixed episodes. It represents a major mental health challenge and remains underdiagnosed in Algeria.

Based on a cross-sectional study involving 60 patients with bipolar disorder recruited from the university hospital (CHU) in the wilaya of Tlemcen, and 60 age- and sex-matched controls, clinical, biological, and sociodemographic data were statistically analyzed.

Logistic regression models identified significant risk factors such as consanguinity, smoking, family history, and inflammatory biomarkers like the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR).

The results show that certain biological parameters (HbA1c, triglycerides, ASAT) require particular attention in bipolar patients.

The developed model not only helps predict the risk of bipolar disorder but also provides a better understanding of the disorder's impact on social factors, including employment, education level, and gender.

Keywords : Bipolar disorder, risk factors, inflammatory biomarkers, Tlemcen Province

Dédicaces

Louange à Allah qui a guidé chaque étape de ce parcours difficile mais enrichissant.

Je dédie ce mémoire avec amour :

À moi-même, pour ma force face aux épreuves.

À ma mère, pour son amour inconditionnel et son soutien indéfectible.

À mon père, pour ses sacrifices, son éducation et son appui constant.

À mes sœurs : Saberine, Zineb, Khadidja et Israa, mon pilier quotidien.

À celles et ceux qui ont cru en moi, particulièrement mes amies Rawnek et Hadil

À mon binôme Souad, pour son sérieux et son engagement.

FADIA CHAIMA MER

Dédicaces

Louange à Allah, sans qui rien ne se réalise.
Ce parcours n'a pas été facile, mais grâce à la persévérance et au soutien reçu, ce rêve est
devenu réalité.

Je dédie ce mémoire :

À moi-même, pour ma force face aux épreuves.

À ma mère, pour son amour, sa bienveillance et sa présence constante.

À ma grand-mère, pour ses sacrifices, ses valeurs et son soutien inestimable.

À mon frère Fouad, mon pilier de chaque jour.

À mes amies Hadjer et Hadil, pour leur foi en moi.

À mon binôme Fadia, pour son sérieux et son engagement.

À toutes mes amies, qui m'ont entourée d'amour et de force

SOUAD BOUDOUAIA

Remerciements

Commencer par dédicaces :

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie Analytique et d'Électrochimie. Nous exprimons notre profonde gratitude au Pr HAREK Yahia pour nous y avoir accueillis.

Nous tenons à remercier tout particulièrement Mme MEDJATI-DENNOUNI Nouria, notre encadrante, pour nous avoir proposé ce sujet de recherche, ainsi que pour son accompagnement constant, ses conseils éclairés et la qualité de son encadrement tout au long de ce projet.

Nos remerciements les plus sincères s'adressent également à Mme Bouanane Samira, pour l'honneur qu'elle nous fait en présidant le jury de ce mémoire, et pour la richesse de ses remarques et recommandations.

Nous exprimons également notre reconnaissance à Mme MERZOUK Amel, pour avoir accepté d'évaluer ce travail et pour ses observations pertinentes qui contribueront à son amélioration.

Enfin, nous adressons nos chaleureux remerciements au Dr CHEBIEB Ikram, pour son soutien constant, ses conseils avisés et sa bienveillance tout au long de ce parcours.

Ce travail a été réalisé avec l'aide du docteur HOUCINI spécialiste en psychiatrie, nous tenons à lui exprimer notre profonde gratitude pour son implication et ses conseils avisés.

Liste des tableaux et figures

Tableau

Tableau 1: Outils de diagnostic du trouble bipolaire.....	8
Tableau 2: Caractéristiques sociodémographiques des patients.	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 3: Les comorbidités associées au trouble bipolaire.	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 4: Les caractéristiques cliniques des patients	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 5: Caractéristiques sociodémographiques des patients.	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 6: Les différences dans les comorbidités entre cas et témoins.	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 7: Modèle prédictif dans la population générale.....	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 8: Modèle prédictif dans la population avec TB.....	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 9: bilan d'analyse sanguin.	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 10: Valeur prédictive des biomarqueurs sanguins dans le trouble bipolaire	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 11: Association entre les paramètres sociodémographiques et le trouble bipolaire	Erreur ! Signet non défini.

Figures

Figure 1: Les moyennes d'IMC entre hommes et femmes selon les différentes stratégies thérapeutiques	Erreur ! Signet non défini.
---	------------------------------------

LISTE DES ABREVIATION

ALAT (TGP) : Alanine Aminotransférase

ASAT (TGO) : Aspartate Aminotransférase

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies (10e révision)

CRP : C-Réactive Protéine

DSM-IV / DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4e ou 5e édition)

FNS : Formule Numération Sanguine

GGT : Gamma-glutamyltransférase

HbA1c : Hémoglobine glyquée

IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle

OR : Odds Ratio

RNL : Ratio Neutrophiles / Lymphocytes

RPL : Ratio Plaquettes / Lymphocytes

SCID : Structured Clinical Interview for DSM Disorders

SPSS : Statistical Package for the Social Scienc

TB : Trouble bipolaire

VS : Vitesse de Sédimentation

YMRS : Young Mania Rating Scale

Table des matières

Résumé :	III
DEDICACES	IV
REMERCIEMENTS	VI
INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE 1 SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	4
1.1 Définition du trouble bipolaire :	5
1.2 Les principaux épisodes de cette maladie :	5
1.3 Les types de trouble bipolaire :	6
1.4 Les outils de diagnostic du trouble bipolaire :	7
1.5 L'étiologie du trouble bipolaire :	8
1.6 Stratégies de traitement du trouble bipolaire :	10
1.7 Epidémiologie du trouble bipolaire :	11
1.8 Défis en matière de diagnostic et prise en charge :	12
1.9 Objectif de Travail :	12
CHAPITRE 2 MATERIEL ET METHODE	
ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.	
2.1 Population d'étude.....	Erreur ! Signet non défini.
2.2 Variables d'intérêt :	Erreur ! Signet non défini.
2.3 Analyses statistiques :	Erreur ! Signet non défini.
CHAPITRE 3 RESULTATS	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
3.1Analyse descriptive de la population atteinte de trouble bipolaire :	Erreur ! Signet non défini.
3.2 Etude analytique du trouble bipolaire :	Erreur ! Signet non défini.
3.3 Modèles de prédiction... ..	Erreur ! Signet non défini.
3.4 Bilan d'analyse(ANNEXE).....	27
3.5 Contribution des bios marqueurs inflammatoires (RPL, RNL) dans la prédiction du statut clinique :	Erreur ! Signet non défini.
3.6 Impact du TB sur les paramètres sociodémographiques des patients bipolaires :	Erreur ! Signet non défini.
DISCUSSION	
ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.	

CONCLUSION.....

ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....14

ANNEXES.....

ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

INTRODUCTION

GENERALE

Le trouble bipolaire est une affection psychiatrique chronique et récurrente, caractérisée par l'alternance d'épisodes dépressifs et d'épisodes maniaques ou hypomaniaques, entrecoupés de périodes d'humeur normale (Grande, Bipolar disorder, 2016). Il s'agit d'un trouble de l'humeur complexe, dont la présentation clinique peut varier considérablement d'un individu à l'autre, rendant parfois le diagnostic difficile. Les premières descriptions du trouble remontent à l'Antiquité, mais c'est au XIX^e siècle que les psychiatres français Jean-Pierre Falret et Jules Baillarger ont formulé les premières définitions cliniques modernes du trouble, qu'ils ont respectivement désigné comme la "folie circulaire" et la "folie à double forme" (Angst, 2001). Ces travaux ont jeté les bases de la classification contemporaine des troubles de l'humeur.

Sur le plan nosographique, le trouble bipolaire est aujourd'hui classé selon les critères du DSM-5 (American Psychiatric Association., 2013) en plusieurs catégories : le trouble bipolaire de type I, caractérisé par la survenue d'au moins un épisode maniaque, le trouble bipolaire de type II, défini par une alternance d'épisodes dépressifs majeurs et d'hypomanies, et les troubles cyclothymiques, où les fluctuations de l'humeur sont moins intenses mais persistantes. D'autres formes, qualifiées de troubles bipolaires non spécifiés, incluent des tableaux cliniques atypiques ou incomplets.

Sur le plan épidémiologique, le trouble bipolaire touche environ 1 à 2,4 % de la population mondiale pour le type I, et jusqu'à 5 % si l'on inclut l'ensemble du spectre bipolaire (Merikangas K. R., 2011). Il débute généralement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, avec un impact profond sur le fonctionnement psychosocial, la qualité de vie, la scolarité, l'insertion professionnelle et les relations familiales (Vieta, 2018). Le taux de suicide chez les personnes atteintes de trouble bipolaire est alarmant, dépassant 15 %, ce qui en fait une pathologie à très haut risque (Plans, 2019).

En Afrique, et notamment en Algérie, les données épidémiologiques sur le trouble bipolaire restent limitées, en raison du manque d'études à grande échelle, de la stigmatisation persistante des maladies mentales, et de l'accès inégal aux soins psychiatriques (Kadri, 2008). Le diagnostic est souvent tardif, et les options thérapeutiques restent parfois limitées, bien que les avancées dans les politiques de santé mentale visent à améliorer la prise en charge.

Enfin, les recherches récentes mettent en lumière l'implication de mécanismes biologiques dans la physiopathologie du trouble bipolaire, notamment des anomalies dans les voies de signalisation neuronale, le métabolisme énergétique, le stress oxydatif et les déséquilibres micronutritionnels (Berk, 2011) (Sigitova, 2017). Dans ce contexte, plusieurs études explorent le rôle des oligoéléments et des marqueurs biologiques dans la modulation de l'humeur et la

Introduction Générale

vulnérabilité au trouble bipolaire, ouvrant la voie à des approches complémentaires dans le diagnostic et le suivi des patients (Kapczinski, 2011) (Swardfager, 2013).

CHAPITRE 1

SYNTHESE

BIBLIOGRAPHIQUE

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1 Définition du trouble bipolaire :

Le trouble bipolaire est une affection de l'humeur se manifestant par des changements anormaux et répétitifs d'épisodes maniaques (ou hypomaniaques) et d'épisodes dépressifs. Ces fluctuations émotionnelles sont fréquemment intenses et peuvent causer une perturbation notable de la performance sociale, professionnelle ou scolaire de l'individu concerné. (National Institute of Mental Health(NIMH), 2022)

1.2 Les principaux épisodes de cette maladie :

Le TB se caractérise par des alternances d'épisodes thymiques (liés à l'humeur), qui peuvent prendre plusieurs formes cliniques. Voici ces épisodes :

1.2.1 Épisode maniaque :

Un épisode maniaque se définit comme une phase d'au moins une semaine (ou plus courte si une hospitalisation est indispensable) caractérisée par une humeur anormalement supérieure, expansive ou coléreuse, et un accroissement de l'énergie ou de l'activité orientée vers un objectif. On observe fréquemment des symptômes comme l'estime de soi exagérée ou des idées de grandeur, une réduction du besoin de sommeil, une logorrhée (besoin excessif de parler), une fuite des idées ou pensée accélérée, une distractibilité accrue et une augmentation des activités à risque (dépenses excessives, sexualité incontrôlée, etc.). (American Psychiatric Association, 2022)

1.2.2 Épisode hypomaniaque :

C'est une version atténuée de la manie qui dure au moins quatre jours d'affilée, sans provoquer de dysfonctionnement sévère ni psychose. Les symptômes ressemblent à ceux de la manie, bien qu'ils soient moins prononcés et généralement sans nécessité d'hospitalisation. (National Institute of Mental Health(NIMH), 2022)

1.2.3 Épisode dépressif majeur :

Cette phase dure au moins quinze jours, se caractérisant par une humeur dépressive constante et/ou une diminution significative de l'intérêt ou du plaisir dans presque toutes les activités, accompagnée d'au moins quatre des symptômes suivants (World Health Organization(WHO), 2023) : Fatigue ou perte d'énergie, Sentiment de culpabilité ou de dévalorisation, Troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie), Changements d'appétit ou de poids, Difficultés de concentration ou indécision et des pensées suicidaires ou idées de mort.

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1.2.4 Épisode mixte :

C'est un épisode caractérisé par la coexistence ou l'alternance rapide de symptômes maniques et dépressifs. Par exemple, un individu peut éprouver une énergie puissante associée à des idées suicidaires. On associe fréquemment ce genre d'épisode à une augmentation du risque de suicide (Goodwin F. K., Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression (2nd ed.), 2007).

1.3 Les types de trouble bipolaire :

Il existe plusieurs formes cliniques du trouble bipolaire, qui sont catégorisées en fonction de la nature, de l'intensité et de la durée des épisodes thymiques (maniaques, dépressifs ou mixtes). On distingue trois catégories principales reconnues :

1.3.1 Trouble bipolaire de type I :

Cela se manifeste par au moins un épisode maniaque qui peut être précédé ou suivi d'un épisode majeur de dépression. L'épisode maniaque est souvent assez grave pour requérir une hospitalisation ou entraîner une dégradation notable du fonctionnement social ou professionnel. Premièrement, un épisode psychotique peut parfois survenir durant la phase maniaque. Deuxièmement, la présence d'épisodes dépressifs n'est pas nécessaire au diagnostic, mais elle est fréquente. (American Psychiatric Association, 2022)

1.3.2 Trouble bipolaire de type II :

Il se distingue par la présence d'au moins un épisode hypomaniaque (une version atténuée de la manie) et d'au moins un épisode dépressif majeur. Ce type ne présente jamais d'épisode maniaque complet. Le diagnostic peut être plus difficile, car l'hypomanie est parfois confondue avec une période de bonne humeur. Ce type de trouble est souvent sous-diagnostiqué malgré une souffrance importante liée aux épisodes dépressifs. (National Institute of Mental Health(NIMH), 2022)

1.3.3 Cyclothymie (Trouble cyclothymique) :

C'est un trouble de longue durée (d'au moins 2 ans, ou 1 an chez les enfants et adolescents) marqué par plusieurs occurrences d'épisodes hypomaniaques et dépressifs, qui ne répondent pas aux critères complets d'un épisode maniaque, hypomaniaque ou dépressif majeur. Les personnes cyclothymiques présentent des variations d'humeur fluctuantes, souvent perçues comme un "tempérament instable" (Sadock, 2015)

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1.3.4 Le trouble bipolaire non spécifié (BP-NOS) :

Désigné des manifestations de la bipolarité qui ne remplissent pas tous les critères diagnostiques d'un type de trouble bipolaire clairement défini (Towbin et al., 2013)

1.4 Les outils de diagnostic du trouble bipolaire :

Parmi ces outils de diagnostic, on peut trouver deux classifications principales internationales : le DSM-5 (États-Unis) et la CIM-10 (Classification internationale des maladies, 10^{ème} révision, utilisée par l'Organisation Mondiale de la Santé). Ces systèmes servent de références normatives pour les professionnels de santé mentale à travers le monde.

1.4.1 Diagnostic selon le DSM-5-TR (2022) :

L'American Psychiatric Association a publié le DSM-5-TR (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux), qui offre des critères spécifiques pour chaque forme de TB (American Psychiatric Association, 2022).

a) Critères de diagnostic pour le trouble bipolaire de type I :

Dans ce cas, au moins un épisode maniaque est observé d'une durée minimale de 7 jours (ou une hospitalisation requise), avec un état d'esprit anormalement haut, expansif ou irritable. Au moins 3 symptômes doivent être observés, parmi lesquels : Estime de soi démesurée ou notions de grandeur, Diminution de la nécessité de sommeil, Logorrhée, Fuite d'idées, Distraction, Agitation ou activité excessive et l'engagement dans des activités à risque

b) Critères de diagnostic pour le trouble bipolaire de type II :

Le TB de type II se caractérise par la présence d'au moins un épisode hypomaniaque, durant au moins quatre jours, et d'au moins un épisode dépressif majeur, durant deux semaines ou plus. Il est essentiel de noter qu'aucun épisode maniaque n'a jamais été diagnostiqué chez la personne concernée (American Psychiatric Association, 2022).

- **Outils diagnostiques associés :**

- ✓ Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID-5): outil d'entretien semi-structure.
- ✓ Young Mania Rating Scale (YMRS) : échelle d'évaluation de la sévérité des symptômes maniaques (American Psychiatric Association., 2022).

1.4.2 Diagnostic selon le CIM-10:

La CIM-10 classe le TB sous le code F31. Il faut qu'il y ait la présence d'au moins deux épisodes thymiques distincts, dont au moins un épisode hypomaniaque ou maniaque, et un épisode dépressif ou mixte. Les épisodes doivent être d'une intensité suffisante pour altérer le

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

fonctionnement personnel, social ou professionnel. Un intervalle libre entre les épisodes n'est pas requis pour poser le diagnostic. (World Health Organization. , 1992)

✓ Sous-types selon la CIM-10 :

F31.0 : Épisode hypomaniaque

F31.1 : Épisode maniaque sans symptômes psychotiques

F31.2 : Épisode maniaque avec symptômes psychotiques

F31.3 à F31.9 : Divers types d'épisodes dépressifs ou mixtes dans le cadre du trouble bipolaire

- **Outils associés à la CIM-10 :**

- ✓ CIDI (Composite International Diagnostic Interview) : entretien structuré développé par l'OMS.
- ✓ MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview) : court entretien standardisé basé sur DSM et CIM.

Tableau 1: Outils de diagnostic du trouble bipolaire

Système	Critères clés	Outils d'entretien	Références
DSM-5-TR	Épisodes définis par durée + symptômes précis	SCID-5, YMRS	American Psychiatric Association, 2022
CIM-10 (OMS)	Code F31 : au moins deux épisodes, dont un maniaque/hypomaniaque	CIDI, MINI	OMS, 1992

1.5 L'étiologie du trouble bipolaire :

L'origine du TB est pluridimensionnelle, faisant intervenir une interaction complexe entre des éléments biologiques, génétiques, psychologiques et environnementaux. Pas une seule cause n'est à l'origine du trouble, mais plusieurs facteurs participent à son apparition (Goodwin F. K., Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression (2nd ed.), 2007)

1.5.1 Facteurs génétiques :

Le trouble bipolaire présente une forte hérédité : le risque est 5 à 10 fois plus élevé chez les apparentés au premier degré. Les études de jumeaux montrent une concordance d'environ 70 % chez les jumeaux monozygotes (Craddock N. &., Genetics of bipolar disorder., 2013). Plusieurs gènes candidats ont été identifiés (ex. : CACNA1C, ANK3, BDNF), mais aucun gène unique n'est directement impliqué au trouble (Sklar, 2013)

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1.5.2 Facteurs neurobiologiques :

Ils comprennent des déséquilibres dans les neurotransmetteurs, en particulier la dopamine (activité excessive durant la phase maniaque), ainsi que la sérotonine et noradrénaline (activité réduite lors de la phase dépressive).

Des perturbations de certaines zones cérébrales ont été observées au niveau de l'amygdale, hippocampe, cortex préfrontal (contrôle des émotions). Des irrégularités dans la plasticité neuronale, le cycle circadien et les mécanismes liés au calcium intracellulaire (Phillips, 2014).

1.5.3 Stress oxydant et inflammation :

Le stress oxydant est un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS – reactive oxygen species) et les mécanismes de défense antioxydants de l'organisme. Ce déséquilibre provoque une accumulation de ROS, capables de détériorer les lipides, les protéines et l'ADN, entraînant des dommages cellulaires. Pour l'inflammation est une réponse immunitaire naturelle de l'organisme face à une agression (infection, lésion, toxine, etc.). Toutefois, une inflammation chronique ou mal contrôlée peut favoriser l'apparition de maladies. (Mittal, 2014)

1.5.4 Facteurs environnementaux et psychosociaux :

Le stress psychosocial joue un rôle majeur dans le déclenchement et l'aggravation des épisodes bipolaires. Des événements de vie stressants tels que la perte d'un proche, une séparation, ou encore des violences psychologiques ou physiques peuvent précipiter ou intensifier les troubles. Par ailleurs, l'abus de substances psychoactives – notamment l'alcool, le cannabis, ou les stimulants – est associé à une augmentation du risque de récidives et à une évolution plus instable du trouble. D'autres facteurs psychologiques comme un style d'attachement anxieux, des relations familiales dysfonctionnelles ou un environnement émotionnel instable sont également reconnus comme contributeurs significatifs aux perturbations de l'humeur (Alloy, 2005).

1.5.5 Facteurs chronobiologiques :

Les perturbations du cycle veille-sommeil et du rythme circadien constituent également des facteurs importants dans la physiopathologie du trouble bipolaire. Des situations telles que le décalage horaire (jet lag), le travail de nuit, ou des modifications brutales des habitudes de sommeil peuvent agir comme des déclencheurs d'épisodes. Une sensibilité accrue aux changements saisonniers ou au manque de sommeil a également été observée, en particulier dans le déclenchement d'épisodes maniaques ou hypomaniaques (McClung, 2007).

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1.6 Stratégies de traitement du trouble bipolaire :

L'objectif du traitement est de stabiliser les phases critiques (maniaque, dépressive ou mixte), et d'éviter les récurrences et assurer une stabilité durable permettant d'optimiser le bien-être et le fonctionnement psychosocial du patient.

Il repose sur une approche combinée : médicaments + psychothérapie + hygiène de vie.

1.6.1 Traitement pharmacologique :

a) Thymorégulateurs (stabilisateurs de l'humeur) :

- Lithium : traitement de choix, performant pour prévenir les rechutes maniaques et dépressives. Nécessite un suivi régulier (toxicité rénale et thyroïdienne).
- Acide valproïque (Dépakote) : principalement utilisé pour les épisodes maniaques, en particulier chez les patients qui ne réagissent pas au lithium.
- Carbamazépine : option de substitution en cas d'intolérance ou de réponse insuffisante.
- Lamotrigine : elle est plus efficace dans le traitement des épisodes dépressifs et en tant que mesure préventive. (Association., 2020)

b) Antipsychotiques atypiques :

Ils sont efficaces pour les épisodes maniaques et certains épisodes dépressifs bipolaires. Ils peuvent être utilisés seuls ou en combinaison, à l'exemple de : Olanzapine, Risperidone, Quetiapine, Aripiprazole.

c) Antidépresseurs :

Utilisés avec précaution, toujours conjugués avec un thymorégulateur, afin d'éviter le déclenchement d'une phase maniaque. Dans certains cas, on pourrait envisager l'utilisation d'ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine) tels que la fluoxétine ((NICE), 2020).

d) Psychothérapies :

Les psychothérapies viennent en complément du traitement par des médicaments. On recommande souvent :

- **Thérapie cognitivo-comportementale (TCC)** : Ce qui permet d'aider à identifier les distorsions cognitives, et développe des stratégies pour gérer les épisodes.
- **Psychoéducation** : Elle permet aux patients d'apprendre à identifier les premiers signes d'une récurrence, à améliorer l'adhérence au traitement et diminuer les admissions à l'hôpital. (Colom, 2006).

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

- **Thérapie interpersonnelle et des rythmes sociaux** : Elle a pour but de réguler les cycles de veille et de sommeil et d'améliorer la stabilité émotionnelle et les interactions interpersonnelles (Miklowitz, 2008).
- **Stratégies psychosociales et hygiène de vie** : Il est essentiel de maintenir une régularité des rythmes de vie, en instaurant des horaires fixes pour le sommeil et les repas, tout en évitant les facteurs perturbateurs comme le travail de nuit ou les voyages avec décalage horaire. L'éviction des substances psychoactives est également primordiale ; il convient d'éviter l'alcool, les drogues, ainsi qu'une consommation excessive de caféine, qui peuvent tous favoriser les déséquilibres de l'humeur.
- **Traitements biologiques en cas de résistance** : Ils consistent en une thérapie par électrochocs (ECT) : employée pour traiter la dépression grave résistante ou la catatonie. En plus de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) ou stimulation cérébrale profonde (expérimentale) (Geddes, 2013).

1.7 Epidémiologie du trouble bipolaire :

1.7.1 Prévalence :

On estime que le trouble bipolaire (types I et II combinés) touche entre 1 % et 2,4 % de la population mondiale (Merikangas K. R., 2011). D'après les recherches internationales majeures, environ 0,6 % de la population souffre du TB de type I, tandis que le type II concerne entre 0,4 et 1 % d'entre eux (Consortium, 2004). En Algérie, on estime que la prévalence varie entre 0,8% et 1,2% au sein de certaines populations cliniques en Algérie. Des établissements hospitaliers tels que celui de Tlemcen ont constaté une hausse des diagnostics, surtout parmi les jeunes adultes (informations tirées de thèses médicales locales et de rapports du CHU Tlemcen). (ChebiebIkram, 2024)

1.7.2 Age d'apparition :

La bipolarité se manifeste en général entre 15 et 25 ans, atteignant son apogée vers l'âge de 20 ans. On observe cependant des cas précoces (avant 15 ans) ou tardifs (après 40 ans), bien qu'ils soient moins courants.

1.7.3 Sexe :

Le trouble bipolaire de type I touche aussi bien les hommes que les femmes de façon égale. Le TB de type II apparaît un peu plus souvent chez les femmes, généralement avec des phases dépressives plus prononcées. Les hommes sont plus fréquemment sujets à des épisodes

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

maniaques, tandis que les femmes ont tendance à connaître davantage de phases dépressives et mixtes.

1.7.4 Comorbidités :

Ce trouble est souvent associé à plusieurs comorbidités courantes comme des troubles d'anxiété (représentant plus de 60 % des situations), l'usage abusif de substances (40 à 60 %), troubles de la personnalité, en particulier le trouble borderline. le risque de tentatives de suicide est important : 25 à 60 % des patients, avec un taux de décès allant de 10 à 15 % (Grande, Bipolar disorder, 2016).

1.8 Défis en matière de diagnostic et prise en charge :

L'Algérie est confrontée à des enjeux majeurs dans le domaine de la santé mentale. Plus de 900 000 consultations psychiatriques ont été recensées dans le pays en 2017. Néanmoins, le pays ne compte que 20 hôpitaux dédiés aux troubles mentaux, ayant une capacité de plus de 6 000 lits, et près de 900 experts en santé mentale, ce qui est considérablement insuffisant pour satisfaire les exigences de la population. (Babalweb, 2018)

Un retard dans le diagnostic est une problématique importante. L'intervalle pouvant aller jusqu'à plusieurs années entre l'émergence des premiers signes et le diagnostic officiel du trouble bipolaire rend souvent la gestion de ce dernier plus compliquée et détériore son pronostic. (Fondation pour la recherche sur leCerveau,, 2024)

1.9 Objectif de Travail :

Dans le cadre de ce travail, notre objectif principal est de développer une modélisation mathématique permettant de prédire la probabilité de survenue ou d'évolution du trouble bipolaire à partir d'un ensemble de variables cliniques, sociodémographiques et biologiques recueillies auprès d'un échantillon de 60 patients atteints de ce trouble et suivis dans la wilaya de Tlemcen. L'ambition de cette étude est de proposer un outil prédictif capable d'identifier les individus à risque, de faciliter le diagnostic précoce, et ainsi d'optimiser la prise en charge psychiatrique dans un contexte où les ressources spécialisées sont limitées. En s'appuyant sur une approche quantitative et rigoureuse, ce mémoire vise à extraire des informations significatives à partir des données recueillies (âge, sexe, antécédents familiaux, comorbidités, épisodes thymiques, bilan biochimique) en utilisant des méthodes statistiques telles que la régression logistique, Cette démarche permettra de dégager un modèle mathématique fiable, validé sur le plan statistique, pouvant être utilisé comme un support à la décision médicale pour anticiper le développement ou la rechute du trouble bipolaire. En parallèle, ce travail

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

contribuera à enrichir la littérature scientifique locale sur un trouble encore sous-diagnostiqué en Algérie et à proposer des pistes concrètes pour l'amélioration des stratégies de prévention et d'intervention en santé mentale dans la région de Tlemcen.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1 Bibliographie

- Fondation pour la recherche sur leCerveau,. (2024, Février 21). *Evolution de la recherche sur les troubles bipolaires*. Consulté le mai 10, 2025, sur <https://www.frcneurodon.org/>:
<https://www.frcneurodon.org/informer-sur-la-recherche/actus/evolution-de-la-recherche-sur-les-troubles-bipolaires>
- (NICE), N. I. (2020). Bipolar disorder: assessment and management (CG185).
- Agresti, A. (2013). *Categorical Data Analysis (3^e éd.)*. Wiley.: Wiley.
- Algérie, O. (2021–2025). Thèse de doctorat en médecine,. *Faculté de Médecine de Tlemcen, CHU Tlemcen (archives universitaires)*.
- AlgeriePart. (2022, avril 24). *enquête. Les maladies mentales et psychiatriques, le lourd héritage de la décennie noire en Algérie*. Consulté le Mai 10, 2025, sur <https://algeriepart.com/>:
<https://algeriepart.com/enquete-les-maladies-mentales-et-psychiatriques-le-lourd-heritage-de-la-decennie-noire-en-algerie>
- Alloy, L. B. (2005). The psychosocial context of bipolar disorder: Environmental stress,life events, and social support. *Clinical Psychology Review*, 25(8), 1043–1075.
- American Diabetes Association. (2019). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*, 42(Supplement 1), S13–S28.
<https://doi.org/10.2337/dc19-S002>.
- American Psychiatric Association. (2022). DSM-5-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. ext Revision (5th ed.). Consulté le mai 08, 2025
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association. (2022). *DSM-5-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision (5th ed.)*. Arlington: VA: APA Publishing.
- Angst, J. &. (2001). Bipolarity from ancient to modern times: Conception, birth and rebirth. *Journal of Affective Disorders*, 67(1–3), 3–19.
- Arnold, L. M. (2003). Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatric Clinics of North America*,, 26(3), 595–620. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(03\)00036-3](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(03)00036-3).
- Association., A. P. (2020). *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder*.
- Babalweb. (2018, Février 26). *L'inquiétante santé mentale des Algériens : “Plus de 900 000 consultations psychiatriques” en une seule année*. Consulté le Mai 10, 2025, sur <https://www.babalweb.net/info/311306-l-rsquo-inquietante-sante-mentale-des-algeriens-lldquo-plus-de-900000-consultations-psychiatriques-rdquo-en-une-seule-annee.html>:
<https://www.babalweb.net/info/311306-l-rsquo-inquietante-sante-mentale-des-algeriens-lldquo-plus-de-900000-consultations-psychiatriques-rdquo-en-une-seule-annee.html>

- Baldessarini, R. J. (2010). Treatment of cyclothymic disorder: Response, mood stability and risk of switch to mania. . *Journal of Affective Disorders*, , 125(1–3), 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.12.024>.
- Baldessarini, R. J. (2010). Discontinuing maintenance treatment in bipolar disorder: Risks and implications. . *Harvard Review of Psychiatry*,, 18(6), 293–310.
- Belaadi, M. e. (28novembre 2022). État des lieux des troubles mentaux et de leur prise en charge Algérie. *OMS organisation mondiale de la santé* , 7.
- Benamar, L. C. (2020). Évolution de la scolarisation féminine en Algérie : enjeux et perspectives. *Revue Maghrébine de Psychologie*, 12(2), 55-68.
- Berk, M. K. (2011). Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*,, 35(3), 804–817.
- Bhat, D. N. (2009). Relationship between consanguinity and depression in a south Indian population. *Indian Journal of Psychiatry*, , 51(2), 103–107. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.51093>.
- Bittles, A. H. (2010). Consanguinity, human evolution, and complex diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(1), 1779–1786. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906079106>.
- Chalasani, N. Y. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases*, . *Hepatology*, 67(1), 328–357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>.
- Chebieb, I. D.-S. (2023). Imbalance of plasma copper and zinc levels and the association between the Cu/Zn ratio and lipid peroxidation in Algerian bipolar patients. *Biological Trace Element Research*,, <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03858-y>.
- ChebiebIkram. (2024). Troubles bipolaires dans la wilaya de Tlemcen : impact du statut en micronutriments et de la variabilité génétique des enzymes sélénodépendantes. *Université Abou Bekr Belkaid*.
- Christensen, D. H. (2021). Prediabetes defined by HbA1c and risk of cardiovascular disease and mortality. *Diabetes Care*,, 44(12), 2767–2774. <https://doi.org/10.2337/dc21-0624>.
- Colom, F. &. (2006). Psychoeducation manual for bipolar disorder. *Cambridge University Press*.
- Consortium, W. –W. (2004). Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA*.
- Coryell, W. E. (1993). Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. . *American Journal of Psychiatry*, , 150(2), 199–204.150(2), 199–204.
- Craddock, N. &. (2013). Genetics of bipolar disorder. *The Lancet*, 381(9878), 1654–1662.
- Craddock, N. &. (2013). Genetics of bipolar disorder. *The Lancet*, 381(9878).
- Craddock, N. &. (2013). Genetics of bipolar disorder. *The Lancet*, 381(9878).

- Craddock, N. &. (2013). Genetics of bipolar disorder. . *The Lancet*, , 381(9878), 1654–1662. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60855-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60855-7).
- Diaz, F. J. (2009). Tobacco smoking behaviors in bipolar disorder: a comparison of the general population, schizophrenia, and major depression. *Bipolar Disorders*,, 11(2), 154–165. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00662.x>.
- Diflorio, A. &. (2010). Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *International Review of Psychiatry*, , 22(5), 437–452. <https://doi.org/10.3109/09540261.2010.514601>.
- Diflorio, A. &. (2010). Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. . *International Review of Psychiatry*,, 22(5), 437–452. <https://doi.org/10.3109/09540261.2010.514601>.
- Fareed, M. S. (2017). Genetic risk estimation of mental retardation in consanguineous families: A population-based study in Aligarh, India. . *Journal of Biosocial Science*, , 49(3), 334–343. <https://doi.org/10.1017/S00219320160>.
- Field, A. (2013). *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics (4^e éd.)*. SAGE.
- fondation pour la recherche sur le cerveau (FRC). (2022). *Les maladies psychiatriques et les troubles du comportement*. (fondation pour la recherche sur le cerveau) Consulté le 03 02, 2025, sur fédération pour la recherche sur le Cerveau: <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/le-cerveau-malade-et-ses-maladies-neurologiques/les-maladies-psychiatriques-et-les-troubles-du-comportement/>
- Geddes, J. R. (2013). Treatment of bipolar disorder. *The Lancet*, 381(9878), 381(9878), 1672–1682.
- Gillman, S. E. (2022). GillmSmoking remains associated with education after controlling for childhood social factors: study in twin pairs. *Scientific Reports*,, Scientific Reports.
- Gilman, S. E. (2008). Educational attainment and cigarette smoking: a causal association? *International Journal of Epidemiology*. , PMID: PMC4939617.
- Goldstein, B. I. (2008). The specific burden of comorbid substance use disorders in bipolar I disorder. . *Bipolar Disorders*, , 10(1), 67–78. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00473.x>.
- Goodwin, F. K. (2007). *anic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression (2nd ed.)*. *Oxford University Press*.
- Goodwin, F. K. (2007). *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression (2nd ed.)*. *Oxford University Press*.
- Goodwin, G. M. (2016). Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 30(6), 495–553. <https://doi.org/10.1177/0269881116636545>.
- Goodwin, G. M. (s.d.). Goodwin, G. M., Haddad, P. M., Ferrier, I. N., Aronson, J. K., Barnes, T., Cipriani, A., ... & Young, A. H. (2016). Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharm.

- Grande, I. B. (2016). Bipolar disorder. *The Lancet*, 387(10027),.
- Grande, I. B. (2016). Bipolar disorder. *THE LANCET*, 387(10027), 1561–1572.
- Gvion, Y. & (2011). Suicide and suicidal behavior. . *The Lancet* , 378(9798), 73–85.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60356-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60356-3).
- Heffner, J. L. (2011). The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: phenomenology and treatment considerations. . *Bipolar Disorders*, 13(5–6), 439–453. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2>.
- Heffner, J. L. (2011). The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: Phenomenology and treatment considerations. . *Bipolar Disorders*, 13(5–6), 439–453.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2>.
- Hosmer, D. &. (2000). *Applied Logistic Regression* (2^e éd.). Wiley:
<https://doi.org/10.1002/0471722146>.
- Hosmer, D. L. (2013). *Applied Logistic Regression* (3^e éd.). Wiley.:
<https://doi.org/10.1002/9781118548387>.
- Hunt, G. E. (2016). Prevalence of comorbid substance use in major psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 77(9), e1412–e1423.
<https://doi.org/10.4088/JCP.15r0>.
- Kadri, N. &. (2008). Mental health in Morocco: A call for action. *International Psychiatry* , 5(1), 14–15.
- Kapczinski, F. F.-S.-O. (2011). Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics* , 8(7), 1101–1113.
- Kawa, I. C. (2005). Gender differences in bipolar disorder: Age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar Disorders*, 7(2), 119–125. <https://doi.org/10.1>.
- Kopec, K. L. (2011). Nonalcoholic fatty liver disease: A review of the spectrum of disease,. *Nutrition in Clinical Practice*, 26(5), 565–576. <https://doi.org/10.1177/0884533611416827>.
- Lev-Ran, S. L. (2013). Bipolar disorder and co-occurring cannabis use disorders: characteristics, comorbidities and clinical correlates. . *Psychiatry Research*, , 209(3), 459–465.
<https://doi.org/10.1016/j.ps>.
- l'OMS. (2024, juillet 9). *L'OMS alerte sur la prévalence et les défis des troubles bipolaire*. Consulté le MAI 09, 2025, sur Esseha: <https://esseha.dz/loms-alerte-sur-la-prevalence-et-les-defis-du-trouble-bipolaire>
- Marwaha, S. &. (2004). Schizophrenia and employment – a review. . *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 39(5), 337–349.
- McClung, C. A. (2007). Circadian genes, rhythms, and the biology of mood disorders. *Pharmacology & Therapeutics*, 114(2), 222–232.
- McGuffin, P. R. (2003). The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. . *Archives of General Psychiatry* , 60(5), 497–502.

- Mekhloufi, H. A. ((2019)). Prévalence du surpoids et de l'obésité dans une population algérienne adulte. . *Santé Maghreb*, 29(3), 215-221.
- Merikangas, K. R. (2011). . Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68(3), 241–251.
- Merikangas, K. R. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68(3), 241–251.
- Merikangas, K. R. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68(3), 241–251.
- Merikangas, K. R. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of General Psychiatry*, <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>, pp. , 68(3), 241–251. Récupéré sur (2011). *Archives of General Psychiatry*, 68(3), 241–251. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>.
- Miklowitz, D. J. (2008). *Bipolar Disorder: A Family-Focused Treatment Approach* (2nd ed.).
- Mittal, M. S. (2014). Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(7), 1126–1167.
- Morera, J. (2001). Sociodemographic predictors of smoking cessation in European trial. *European Multicentred Study*, PMC1747562.
- Mouna, M. (2021). Activité de la glutathion peroxydase dans les troubles bipolaires. *Université Abou Bekr Belkaïd – Tlemcen*.
- Nacéra, G. (2022). Impact du statut en micronutriments (Cu, Se, Zn) et de la variabilité génétique des enzymes sélénodépendantes sur le trouble bipolaire : étude de polymorphismes des gènes codants pour les glutathion peroxydases GPX1, GPX3, GPX4. *Université Abou Bekr Belkaïd – Tlemcen*.
- Narimène, B. f. (2022). statut en sélénium des patients atteints de troubles bipolaires. *Université AbuBaker Belgaid -TLEMCEEN-*.
- Narimène, G. A. (2017). Conduites Addictives Chez Les Patients Présentant Un Trouble Bipolaire Suivis Au Niveau Du Service De Psychiatrie (Chu Tlemcen 2018/2019). *Université Abu Baker Belgaid*.
- National Institute of Mental Health(NIMH). (2022). *Bipolar Disorder*. Consulté le Mai 08, 2025, sur [nimh.nih.gov: https://www.nimh.nih.gov/health/topics/bipolar-disorder](https://www.nimh.nih.gov/health/topics/bipolar-disorder)
- Nordentoft, M. M. (2006). Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63(8), 869–876. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.869>.
- Nordentoft, M. M. (2011). Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Archives of General Psychiatry*, 68(10), 1058–1064. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.113>.

- Oshio, T. (2018). Association between successful smoking cessation and changes in marital and job status: evidence from a longitudinal nationwide survey in Japan. *BMC Public Health*, BMC Public Health.
- Phillips, M. L. (2014). Acritical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(2), 196–207.
- Picardi, A. A. (2007). Gender differences in the perception of family history of mental disorders. . *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 42(2), 140–147.
- Plans, L. B. (2019). Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature. *Journal of Affective Disorders*, 242, 111–122.
- Post, R. M. (2003). Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(5), 490–496.
- Sadock, B. J. (2015). Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry (11th ed.). *Wolters Kluwer*.
- Sarrah, B. L. (2020). Troubles bipolaires chez l'adulte : étude des lieux et perspectives diagnostiques et thérapeutiques. *Université Saad Dahlab – Blida 1*.
- Schaffer, A. I. (2014). International Society for Bipolar Disorders Task Force report on suicide in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 16(5), 573–605. <https://doi.org/10.1111/bdi.12185>.
- Sigitova, E. F. (2017). Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatria Danubina*, 29(2), 108–120.
- Sklar, P. &. (2013). Genetics of bipolar disorder. *The Lancet*, 381(9878).
- Smoller, J. W. (2003). Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. . *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 123C(1), 48–58. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.20013>.
- Steyerberg, E. (2009). Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating. *Springer*, Steyerberg, E. W. (2009). Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating. *Springer*. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-77244-8>.
- Swann, A. C. (2010). Mechanisms of impulsivity in bipolar disorder and related illness. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 19(2), 120–130.
- Swanson, J. W. (2006). Violence and psychiatric disorder in the community: Evidence from the Epidemiologic Catchment Area surveys. *Psychiatric Services*, 57(10), 1479–1485.
- Swardfager, W. H. (2013). Potential roles of zinc in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(5), 911–929.
- Tondo, L. I. (2007). Suicidal behavior in bipolar disorder: Risk and prevention. *CNS Drugs*, 21(6), 511–526. <https://doi.org/10.2165/00023210-200721060-00003>.
- Vancampfort, D. C. (2015). Diabetes mellitus in people with schizophrenia,. *bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis*, World Psychiatry, 14(3), 339–347. <https://doi.org/10.1002/wps.20252>.

- Vancampfort, D. e. (2015). Medical comorbidity in bipolar disorder: A meta-analysis of 19 studies. . *Journal of Affective Disorders*, , 182, 299–307. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.020>.
- Vancampfort, D. e. (2015). Physical activity and sedentary behavior in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. . *Journal of Affective Disorders*., 210, 294–299.
- Vieta, E. S. (2018). Early intervention in bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 175(5), 411–426.
- Wiles, N. T. (2011). Pre-adult onset and patterns of suicidality in patients with a history of recurrent depression. . *Psychological Medicine*, , 41(6), 1165–1173. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001629>.
- World Health Organization(WHO). (2023, mars 31). *Depressive disorder (depression)*. Consulté le mai 08, 2025, sur www.who.int: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- World Health Organization. . (1992). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders*. . Consulté le mai 08, 2025, sur Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: WHO: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/F30-F39>
- Younossi, Z. M. (2018). Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta- analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2018). *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver dHepatology*., 64(1), 73–84. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.013>.
- Zhang, J. &. (1998). What’s the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. . *JAMA*, , Zhang, J., & Yu, K. F. (1998). What’s the relative risk? A method of correcting th280(19), 1690–1691. <https://doi.org/10.1001/jama.280.19.1690>.

