

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université ABOU BEKR BELKAID - TLEMCEM
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de
l'Univers
Département de Biologie



Mémoire Présenté par :

DJEMAOUN Hidayet

HADJ SLIMANE Dounia

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie

Option

« Biologie Moléculaire et Cellulaire »

Thème

**Le polymorphisme rs 1006737 G>A du gène CACNA1C est-il associé
au trouble bipolaire dans la wilaya de Tlemcen ?**

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

Présidente : Dr BENMANSOUR Meriem

Examinatrice : Dr BERRAHOUI Samira

Encadrante : Pr MEDJATI-DENNOUNI Nouria

Invitée : Dr CHEBIEB Ikram

Année universitaire 2024-2025



Résumé :

Le trouble bipolaire est un trouble psychiatrique complexe et multifactoriel, dont l'étiopathogénie implique des facteurs génétiques et environnementaux. Le gène CACNA1C, codant pour la sous-unité $\alpha 1C$ des canaux calciques de type L (CaV 1.2), a été identifié comme un gène candidat impliqué dans la vulnérabilité au trouble bipolaire. Cette étude a examiné l'association entre le polymorphisme rs1006737 (G>A) de ce gène et le trouble bipolaire dans une population de la wilaya de Tlemcen. L'analyse n'a pas révélé de lien statistiquement significatif entre les génotypes et la maladie, bien qu'une légère prédominance du génotype AG ait été observée chez les patients. L'étude met également en évidence des différences cliniques selon le sexe, notamment un âge de début plus précoce chez les femmes. Ces résultats, bien que non significatifs, soulignent l'importance de mener d'autres études sur de plus larges échantillons et de considérer une approche multidimensionnelle intégrant la génétique, l'environnement et la neurobiologie.

Mots-clés : Trouble bipolaire, CACNA1C, rs1006737, polymorphisme génétique, canal calcique.

ملخص:

الاضطراب ثنائي القطب هو اضطراب نفسي معقد ومتعدد العوامل، حيث تتداخل العوامل الوراثية والبيئية في تحديد قابلية الإصابة به. ، أحد أبرز الجينات المرشحة المرتبطة بهذا L لقنوات الكالسيوم من النوع $\alpha 1C$ ، الذي يرمز للوحدة الفرعية CACNA1C يُعد جين ومرض الاضطراب ثنائي القطب (G>A) rs1006737 الاضطراب. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم العلاقة بين تعدد الأشكال الجيني في عينة من سكان ولاية تلمسان. لم تُظهر النتائج وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين الأنماط الجينية والمرض، رغم وجود ميل بين المرضى. كما أظهرت الدراسة فروقاً سريرية بين الجنسين، خاصةً في سن بداية الاضطراب AG طفيف لانتشار النمط الجيني الذي كان أبكر لدى النساء. وتبرز هذه النتائج الحاجة إلى المزيد من الدراسات ذات العينات الأكبر ونهج متعدد يشمل الوراثة والبيئة وعلم الأعصاب لفهم أفضل للاضطراب.

الكلمات المفتاحية :

تعدد الأشكال الجيني، قناة الكالسيوم، الوراثة النفسية rs1006737 CACNA1C الاضطراب ثنائي القطب

Abstract:

Bipolar disorder is a complex and multifactorial psychiatric condition involving both genetic and environmental factors. The CACNA1C gene, which encodes the $\alpha 1C$ subunit of L-type calcium channels, has been identified as a major candidate gene for bipolar disorder susceptibility. This study investigated the association between the rs1006737 (G>A) polymorphism of this gene and bipolar disorder in a population from the Tlemcen region. No statistically significant association was found between genotypes and the disorder, although a slight predominance of the AG genotype was observed among patients. The study also highlighted clinical gender differences, particularly an earlier onset age in women. These findings, although not conclusive, emphasize the need for further studies with larger and more diverse populations, adopting a multidimensional approach that includes genetic, environmental, and neurobiological data.

Keywords: Bipolar disorder, CACNA1C, rs1006737, genetic polymorphism, calcium channel.

Dédicace 01

Avant tout, je remercie Allah de m'avoir donné la santé, la volonté et la force pour avancer ainsi que la hardiesse nécessaire pour surmonter toutes les difficultés.

À mon très cher papa « RACHID »

Pour ta sagesse, tes conseils, tes sacrifices silencieux et ton amour discret mais profond.

Tu as toujours cru en moi, dissipé mes doutes et encouragé chacun de mes pas.

Ce travail est le fruit de tes efforts et de la foi que tu as toujours eue en moi.

Tu es ma fierté. Qu'Allah te protège et te récompense pour tout.

À ma très chère maman « KARIMA »

Pour ton amour, tes prières et tes encouragements qui m'ont guidée et éclairé mes choix.

Ton soutien discret et ta présence rassurante ont toujours été les piliers de ma vie.

Je te suis éternellement reconnaissante pour tout

ce que tu as fait et continues de faire pour moi.

À mon cher frère et mes chères sœurs

À vous, avec qui j'ai grandi, partagé mes secrets et mes rêves.

Dans les rires comme dans les silences, vous avez été mes repères et mes forces cachées.

Vous êtes dans mon cœur à chaque étape de mon chemin.

À mon binôme « Dounia »

Pour sa précieuse collaboration, son écoute bienveillante et sa présence motivante tout au long de cette belle aventure scientifique.

Hidayet 

Dédicace 02

*À ma chère mère **Fatima Zohra** et mon cher père **Abderrahmane**, pour votre amour inconditionnel, vos prières silencieuses, vos sacrifices innombrables et vos encouragements constants. Ce mémoire est l'aboutissement de tout ce que vous m'avez transmis : la persévérance, la foi et l'amour du savoir. Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude et de tout mon amour.*

*À mon cher époux **Salim**, ton amour, ta patience et ton soutien indéfectible ont été ma plus grande force durant cette aventure. Merci d'avoir cru en moi même dans les moments de doute, d'avoir su m'apaiser, m'encourager, et me faire sourire lorsque le chemin semblait difficile. Ce mémoire te revient, car tu as été présent à chaque étape, avec douceur et générosité.*

*À mes sœurs adorées, **Nadia** et **Yasmine** votre présence dans ma vie est un cadeau inestimable.*

À ma chère mamie, toi qui as toujours su m'entourer de ta tendresse, de ta sagesse et de tes prières. Ta douceur et ta foi m'accompagnent à chaque étape de ma vie. Que Dieu te préserve et te comble de santé.

*À mon frère **Amine**, ta bienveillance, et ta force tranquille sont pour moi une source de confiance et d'équilibre. Merci d'être là.*

*À toute ma famille, À mes, tantes **farida** et **soumia**, mon oncle **fouad**, cousins et cousines bien-aimés, Votre présence, vos encouragements et vos pensées positives ont été pour moi une véritable source de force.*

*À mes beaux-parents et mes beaux-frères **Fayçal** et **Mohammed** pour leurs précieux encouragements.*

*À mon binôme **Hidayet** pour sa sympathie, sa compréhension et son aide tout au long de la réalisation de ce travail.*

Dounia 

REMERCIEMENTS

Avant tout, nous remercions Dieu tout puissant qui nous a donné la volonté et la patience pour accomplir ce projet de fin d'études.

*Nous voudrions dans un premier temps remercier **Mme MEDJATI- DENNOUNI Nouria** Professeur à la faculté des sciences de la Nature et de la Vie, Université Aboubekr Belkaïd – Tlemcen pour son soutien et ses conseils qui ont contribué à alimenter notre réflexion et enrichir ce mémoire.*

Nous exprimons nos sincères remerciements à l'ensemble des membres du jury,

***Mme BENMANSOUR Meriem** qui nous a fait l'honneur de présider ce jury, de l'enrichir par ses précieuses remarques, ainsi que pour son engagement constant tout au long de notre formation.*

***Mme BERRAHOUI Samira**, qui a accepté d'examiner ce travail et qui a été un exemple de rigueur dans notre parcours académique.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à **Melle CHEBIEB Ikram**, pour son accompagnement exemplaire tout au long de ce travail. Sa disponibilité, sa patience et sa rigueur scientifique ont été pour nous d'un soutien inestimable, nous permettant d'avancer avec confiance et de mener à bien cette recherche dans les meilleures conditions.*

Nous voudrions témoigner toutes nos gratitudeux aux enseignants qui ont contribué à notre formation.

A la fin, un grand merci à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Liste des figures

Figure 1 : Les étapes du séquençage de l'amplicon (Athanasopoulou, K, et.al, 2023).....9

Liste des tableaux

Tableau01 :Les caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude	12
Tableau02 : Caractéristique clinique des patients répartis selon le sexe.....	13
Tableau 03 : La distribution génotypique et allélique chez les cas et témoins	14
Tableau 04 : Association entre l'âge de découverte du trouble bipolaire et le génotype.....	14
Tableau05 : Association entre le génotype et le type de traitement chez les patients.....	15
Tableau 06 : Association entre le génotype et les antécédents psychiatriques familiaux.....	15

Liste des abréviations

- ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- ARNm** : Acide ribonucléique messenger
- CACNA1C**: Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 C gene
- Cav** : Canal calcique activé par le voltage
- Cav1.1 à Cav1.4** : Sous-types de canaux calciques de type L
- Cav2.1** : Canal calcique de type P/Q
- Cav2.2** : Canal calcique de type N
- Cav2.3** : Canal calcique de type R
- DSM-5** : Manuel Diagnostique et Statistique
- EDTA** : Acide Éthylène Diamine Tétra Acétique
- ExoSAP-IT** : Exonucléase I et phosphatase alcaline de crevette
- FASTQ** : Format de fichier de séquençage
- GWAS**: Genome-Wide Association Study
- HVA**: High Voltage-Activated
- LTCC** : Canaux calciques de type L
- LTP** : Potentialisation à long terme
- LVA** : Low Voltage-Activated
- NGS** : Séquençage de nouvelle génération
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- PCR** : Réaction en chaîne par polymérase
- SNP** : Single Nucleotide Polymorphism
- TB** : Trouble bipolaire
- TB-I** : Trouble bipolaire de type I
- TB-II** : Trouble bipolaire de type II
- VDCC** : Voltage-Dependent Calcium Channels

Table des matières

Résumés	II
Dédicace1	III
Dédicace2	IX
Remerciements	V
Listes des figures	IX
	Liste des tableaux
.....	IXIX
	Liste des
abréviations	IXIXI
Introduction	1
Matériel et méthodes	7
1. Population d'étude.....	8
2. Échantillonnage.....	8
3. Extraction d'ADN.....	8
4. Génotypage	8
✓ Les étapes de séquençage d'amplicon (NGS)	9
5. Etude statistique	10
Résultats	11
1. Les caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude	12
2. Caractéristiques cliniques des patients répartis selon le sexe.....	13
3. La distribution génotypique et allélique chez les cas et témoins.....	14
4. Association entre l'âge de découverte du trouble bipolaire et le génotype.....	14
5. Association entre le génotype et le type de traitement chez les patients	15
6. Association entre le génotype et les antécédents psychiatriques familiaux	15
Discussion	16
Conclusion	20
Références bibliographiques	22
Annexes	30

Introduction générale

Les pathologies mentales ou troubles mentaux, désignent un ensemble de conditions qui affectent le fonctionnement psychique, émotionnel, comportemental ou cognitif d'un individu. Elles peuvent altérer la perception de la réalité, la régulation des émotions, les relations sociales, ainsi que la capacité à accomplir les activités quotidiennes (Moini et al., 2024 ; Mukherjee et al., 2023). Ces affections peuvent découler de diverses origines, y compris des anomalies génétiques, des malformations congénitales, la sous-nutrition et des atteintes au système nerveux (Mukherjee et al., 2023).

Parmi les troubles mentaux on a le trouble bipolaire (TB) ou trouble maniaco-dépressif qui est une affection psychique sérieuse et persistante qui provoque des perturbations de l'humeur, caractérisées par une variation de l'humeur oscillant entre deux extrêmes : la manie (stimulation de l'humeur) et la dépression (abattement de l'humeur) (McIntyre et al., 2020 ; Dong et al., 2019; Gay, 2004 ; Duboc, 2015).

Les phases dépressives du trouble bipolaire sont généralement comparables en termes de nature et d'intensité à celles de la dépression « classique ». En revanche, une phase maniaque inclut non seulement une amélioration notable de l'humeur, mais également des modifications de comportement connexes comme une diminution du besoin de sommeil, un regain d'énergie, des idées et des convictions démesurées, un discours accéléré, une amplification du désir sexuel et des actions imprudentes (comme des dépenses extravagantes). Dans les situations sévères, des symptômes de psychose tels que les délires et hallucinations peuvent aussi apparaître (Harrison et al., 2018).

On distingue quatre formes spécifiques de troubles bipolaires basées sur différentes configurations d'épisodes maniaques, hypomaniaques et dépressifs (Grande et al., 2016).

Elles sont catégorisées comme suit :

Le trouble bipolaire de type I (TB-I) : caractérisé par au moins un épisode maniaque qui peut être précédé ou suivi par des épisodes d'hypomanie ou de dépression majeure. Les individus affectés montrent fréquemment des fluctuations d'humeur intenses et peuvent exhiber des caractéristiques psychotiques lors d'épisodes maniaques (Tondo et al., 2022).

Le trouble bipolaire de type II (TB-II) : caractérisé par la survenue d'au moins un épisode majeur dépressif et d'au moins un épisode hypomaniaque, sans pour autant comprendre un épisode de manie totale. Les épisodes de dépression chez les patients ont généralement une durée plus longue, alors que les épisodes maniaques apparaissent moins souvent (Tondo et al., 2022).

Le trouble cyclothymique : forme atténuée du trouble bipolaire, se caractérise par des fluctuations chroniques de l'humeur, alternant entre des épisodes d'hypomanie et de dépression mineure, sur une période d'au moins deux ans, sans jamais atteindre les critères diagnostiques complets d'un épisode maniaque ou dépressif majeur (Carvalho et al., 2020).

Le trouble bipolaire non spécifié : regroupe les manifestations cliniques présentant des traits bipolaires, mais qui ne répondent pas précisément aux critères établis pour un trouble bipolaire type I, II ou cyclothymique, et restent donc difficiles à classer dans une catégorie diagnostique définie (Towbin et al., 2013).

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2024), le trouble bipolaire figure parmi les dix pathologies les plus coûteuses et invalidantes au niveau mondial.

Il est associé à l'un des taux de suicide les plus élevés parmi les troubles psychiatriques. Il semble que de 4 à 20 % des patients atteints de TB, selon les études de cohorte à long terme et les recherches basées sur des données représentatives, recourent au suicide (Angst et al., 2005 ; Coryell et al., 2016). Ce trouble survient généralement durant l'adolescence ou entre 20 et 30 ans. Sur la durée de vie, la prévalence est d'environ 4% (William, 2022).

Dans la population mondiale, ce trouble touche environ 2 % de personne (Goes, 2023), avec une incidence variant de 0,3 à 3 cas pour mille chaque année (Besançon ; 2016). Les taux d'incidence du TB-I sont évalués à 6,1 pour 100 000 années-personnes, avec un intervalle de confiance de 95 % allant de 4,7 à 8,1 (Jongsma, 2019). Des facteurs tels que la race, l'origine ethnique et la démographie, ainsi que la méthode de diagnostic déterminent les écarts dans les estimations de l'incidence et de la prévalence du trouble bipolaire (Rowland et Marwaha, 2018).

En Algérie, aucune recherche épidémiologique à grande échelle n'a été réalisée, selon une estimation de l'OMS, les troubles neuropsychiatriques en Algérie représentent 13,1 % de la charge globale de morbidité (Benmebarek, 2017).

Le TB est une affection compliquée et à multiples facteurs. L'estimation de l'hérédité, fondée sur les taux de concordance des troubles bipolaires issus d'études sur jumeaux, se situe entre 60% et 80% (Smoller et Finn, 2003). La présence d'un TB chez les apparentés constitue le principal facteur de risque génétique de TB (McGuffin et al., 2003 ; Salvatore et al., 2014).

Les facteurs environnementaux à risque se manifestent durant la période périnatale, l'enfance et l'adolescence, qui représentent des phases cruciales pour le développement du cerveau. Le stress, le tabagisme, les infections virales chez la mère, la naissance prématurée et l'accouchement par césarienne font partie des facteurs environnementaux qui se produisent autour du moment du

péripartum. Par la suite, la survenue d'événements stressants tels que les agressions physiques et sexuels, le décès d'un parent, les traumatismes crâniens ou encore les problèmes intrafamiliaux, sociaux et économiques présente également un risque pour le développement éventuel de TB (Faedda et al., 2019 ; Birmaher et al., 2014).

À un stade ultérieur du développement neurologique, des troubles pédopsychiatriques infantiles tels que le trouble oppositionnel, le trouble des conduites, le déficit d'attention avec hyperactivité, le déficit d'acquisition des compétences et des habiletés motrices et sociales, le trouble disruptif avec dysrégulation de l'humeur ou encore les troubles anxieux tels que l'anxiété de séparation, l'anxiété généralisée et le stress post-traumatique ont été liés à un risque accru de développer un trouble bipolaire à l'adolescence (Bettset al., 2016 ; Purper-Ouakil, 2017). Les problèmes liés à l'usage de substances tels que le tabac, le cannabis, la cocaïne, les opiacés et les calmants peuvent aussi représenter des indicateurs de risque (Faedda et al., 2019).

Les avancées récentes en génomique mettent en évidence un lien de causalité entre la signalisation calcique et le trouble bipolaire, relançant l'exploration des altérations des canaux calciques comme cibles thérapeutiques potentielles pour le développement de traitements plus efficaces et mieux tolérés (Heyes et al., 2015; Zamponi et al., 2015).

Les canaux calciques sont des protéines membranaires intégrales assurant le transport du calcium (Ca^{2+}) à travers les membranes cellulaires. Ils sont essentiels pour plusieurs fonctions physiologiques. Ces canaux sont dépendants du voltage (VDCC), ce qui indique qu'ils se déclenchent en fonction des modifications du potentiel de membrane. On les retrouve tant dans les cellules excitables que non excitables (Catterall et al., 2020 ; Cain et Snutch, 2011). Les canaux calciques ont une composition structurale hétérooligomère, le pore est formé par la sous-unité $\alpha 1$ qui offre également des points d'attache pour les agonistes et les antagonistes. Cette sous-unité se distingue par la présence de quatre répétitions homologues, chaque répétition comprenant six domaines transmembranaires (Catterall et al., 2020). On distingue deux principales catégories de ces canaux en fonction du seuil d'activation : les canaux à haut voltage (HVA) et ceux à bas voltage (LVA). Les canaux HVA comprennent divers types, tels que les canaux de type L (Cav1.1 à Cav1.4), de type P/Q (Cav2.1), de type N (Cav2.2) et de type R (Cav2.3) (Catterall, 2011).

Les canaux calciques à dépendance de tension de type L (LTCC), notamment les sous types Cav1.2 et Cav1.3, sont essentiels pour plusieurs fonctions cérébrales comme la plasticité synaptique, l'apprentissage, la mémoire et la régulation des voies dopaminergiques. Ces voies sont associées

aux troubles neurodégénératifs et psychiatriques, avec des polymorphismes spécifiques liés à certaines maladies (Berger et Bartsch, 2014).

Le calcium, en tant que second messenger, joue un rôle important dans la plasticité neuronale, régulant l'expression des gènes, la synaptogenèse et la survie cellulaire. Des déséquilibres dans l'homéostasie du calcium sont liés aux maladies neurodégénératives et au processus de vieillissement, mettant en évidence la nécessité d'une régulation précise du calcium pour préserver la fonction neuronale (Kawamoto et al., 2012).

La variante génomique la plus répliquée et analysée à ce jour dans le cadre du trouble bipolaire est le SNP rs1006737, situé dans l'intron 3 du gène CACNA1C, sur le chromosome 12 (12p13.3) (Sklar et al., 2008 ; Moskvina et al., 2009; Bigos et al., 2010 ; Harrison et al., 2017). Ce gène, de grande taille, présente plus de 11 500 variantes connues, dont la majorité est localisée dans les introns et les régions régulatrices en aval. En revanche, les mutations faux-sens dans les exons y sont extrêmement rares (Splawski et al., 2004). Le polymorphisme rs1006737, caractérisé par une substitution G > A, montre une variabilité importante de fréquence allélique entre les populations ethniques (Kloiber et al., 2012 ; Zhang et al., 2013).

Le gène CACNA1C code pour la sous-unité alpha-1C des canaux calciques voltage-dépendants de type L (LTCC, sous type Cav1.2), qui contrôlent l'entrée du calcium dans les neurones. Ce processus est fondamental pour la libération des neurotransmetteurs, la signalisation intracellulaire et l'excitabilité neuronale (Casamassima et al., 2010 ; Kabir et al., 2016). La diversité fonctionnelle de ces canaux repose notamment sur la production de multiples isoformes issues de l'épissage alternatif, permettant une modulation fine de leurs propriétés biophysiques selon les tissus (Striessnig et al., 2014).

Selon plusieurs études d'association pangénomique (GWAS), le SNP rs1006737 est significativement associé à une augmentation du risque de trouble bipolaire de type I (Sklar et al., 2008 ; Ferreira et al., 2008; Green et al., 2010). Bien qu'il soit localisé dans une région non codante, ce polymorphisme pourrait influencer l'expression du gène CACNA1C en affectant des sites de liaison de facteurs de transcription ou des mécanismes d'épissage alternatif, ce qui pourrait aboutir à une dérégulation transcriptionnelle (Bigos et al., 2010 ; Roussos et al., 2014). Des données expérimentales suggèrent que l'allèle de risque (A) est associé à une surexpression de CACNA1C dans certaines régions cérébrales, entraînant une augmentation de l'activité calcique neuronale susceptible de perturber les circuits régulant l'humeur, la cognition et la réponse au stress (Bhat et al., 2012; Mallas et al., 2017). Sur le plan neurobiologique, des études en neuroimagerie ont révélé que les porteurs de l'allèle A présentent des altérations structurelles et fonctionnelles dans des

régions cérébrales impliquées dans la régulation émotionnelle, telles que le cortex préfrontal, l'amygdale et l'hippocampe (Wessa et al., 2010; Tesli et al., 2013).

Ainsi, une compréhension approfondie des mécanismes moléculaires impliqués dans le trouble bipolaire, notamment ceux liés à la signalisation calcique et aux variations génétiques du gène CACNA1C, est essentielle pour éclairer les bases biologiques de la maladie.

C'est dans ce contexte que nous avons mené cette étude qui a pour objectif d'évaluer l'association entre le polymorphisme mononucléotidique 1006737(G>A) du gène CACNA1C et la susceptibilité au trouble bipolaire au sein de la population de la wilaya de Tlemcen, à travers une approche de génotypage comparatif entre patients diagnostiqués et individus témoins sains.

Matériel et Méthodes

1. Population d'étude :

La population d'étude est composée de vingt participants, répartis en deux groupes : dix individus diagnostiqués avec un trouble bipolaire et dix témoins en bonne santé. Les patients atteints de trouble bipolaire ont été recrutés au service de psychiatrie du CHU de Tlemcen, suite à un diagnostic validé par un psychiatre conformément aux normes du DSM-5. Les témoins, de leur côté, ont été choisis au sein de la population générale, sans historique personnel ou familiale de troubles psychiatriques. Les témoins choisis ont été appariés avec les cas selon l'âge et le sexe pour réduire tout biais de sélection.

Lors d'un entretien structuré en face-à-face, des données cliniques et sociodémographiques ont été rassemblées chez les cas et témoins.

2. Échantillonnage :

Un prélèvement de sang veineux a été effectué chez chaque sujet dans des tubes contenant de l'EDTA en tant qu'agent anticoagulant, puis les échantillons ont été immédiatement stockés à -80 °C afin de préserver l'intégrité de l'ADN jusqu'à son extraction.

3. Extraction d'ADN :

La méthode Salting out a été utilisée pour extraire l'ADN à partir des lymphocytes sanguins périphériques. Elle se base sur la précipitation des protéines par une concentration élevée en sel, couramment du NaCl, ce qui permet à l'ADN de rester dissous dans la phase aqueuse (Gautam, 2022).

4. Géotypage :

Le séquençage d'amplicon est une technique ciblée de séquençage à haut débit (NGS) qui permet d'analyser précisément des régions spécifiques du génome. Elle repose sur l'amplification de segments d'ADN par PCR à l'aide d'amorces spécifiques, produisant des amplicons qui sont ensuite séquencés. Cette méthode se distingue par sa précision, sa rentabilité et sa capacité à détecter des variations génétiques fines. Elle est largement utilisée pour le profilage génétique, l'identification de mutations et l'étude de systèmes biologiques complexes, s'imposant ainsi comme un outil clé en recherche moléculaire et en diagnostic (Goodwin et al., 2016 ; Head et al., 2014 ; Quince et al., 2017).

Les étapes de séquençage d'amplicon (NGS) :

➤ Amplification ciblée par PCR :

Nous utilisons des amorces spécifiques pour amplifier la région d'intérêt comprenant le SNP rs1006737 du gène CACNA1C, localisé dans l'intron 3, une région non codante qui pourrait néanmoins jouer un rôle dans la régulation de l'expression génique. Cette étape permet de produire un amplicon hautement spécifique (Dieffenbach et al., 1993).

➤ Purification du produit issu de la PCR :

Suite à l'amplification, le produit PCR subit une purification pour retirer les amorces restantes, les nucléotides non intégrés et les enzymes. On peut réaliser cette purification en utilisant des colonnes de silice, des billes magnétiques ou des enzymes (par exemple : ExoSAP-IT) (Sambrook et Russell, 2001).

➤ Préparation de la bibliothèque (Library preparation) :

Les amplicons purifiés sont préparés pour le séquençage : ils peuvent être ligaturés à des adaptateurs spécifiques compatibles avec la plateforme de séquençage choisie (NGS, par exemple Illumina ou Ion Torrent). La bibliothèque ainsi créée est ensuite quantifiée et normalisée (Glenn, 2011).

➤ Analyse bioinformatique :

Après le séquençage, les données brutes (fichiers FASTQ) sont analysées par des outils bioinformatiques. Cette étape inclut l'alignement des séquences à un génome de référence, l'appel des variantes (variant calling), et la détermination du génotype au niveau du SNP (Andrews, 2010; Li et al., 2009).

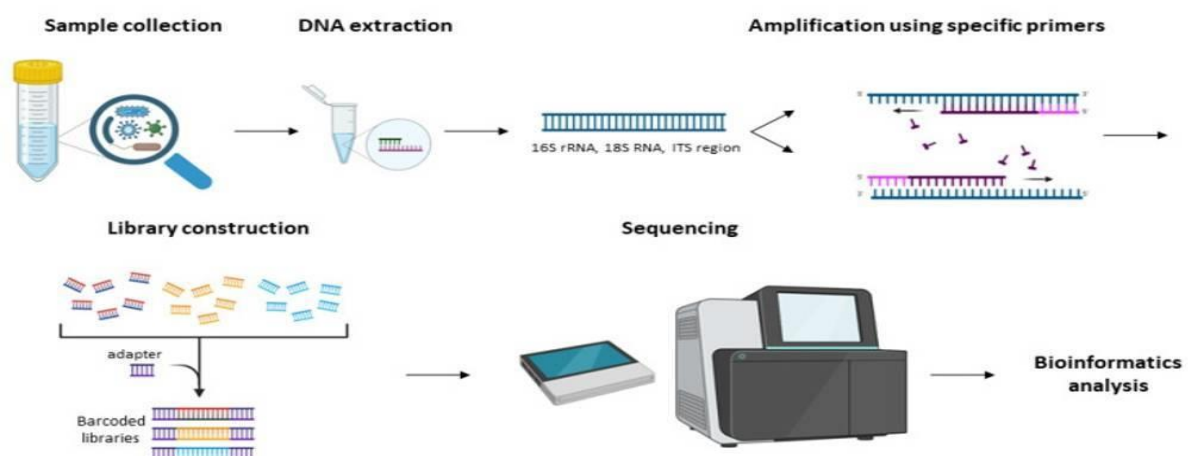


Figure 1 : Etapes de séquençage d'amplicon (Athanasopoulou, K, et.al, 2023).

5. Etude statistique :

L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel IBM SPSS Statistics (version 26). Pour les variables quantitatives, nous avons présenté les moyennes plus ou moins leurs écarts-types, tandis que pour les variables qualitatives, nous avons utilisé des pourcentages. La normalité des distributions a été étudiée en utilisant le test de Kolmogorov-Smirnov. Puisque les critères de normalité étaient remplies, nous avons employé le test t de Student. L'analyse des proportions entre les différents groupes a été réalisée grâce au test du khi carré de Pearson ainsi que par le test de Fisher.

Nous avons établi le niveau de signification statistique à $p < 0,05$.

Résultats

1. Les caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude :

Le Tableau 1 présente les caractéristiques sociodémographiques des deux groupes étudiés. La répartition par sexe était identique, avec une proportion de 50 % d'hommes et 50 % de femmes dans les deux groupes cas et témoins ($p = 1,00$). L'âge moyen était aussi similaire ($33,5 \pm 5,83$ ans pour les cas comparés à $33,10 \pm 7,38$ ans pour les témoins = 0,89). Il n'y a pas eu de différence notable dans l'indice de masse corporelle (IMC) entre les deux groupes ($24,4 \pm 3,04$ kg/m² contre $25,85 \pm 3,69$ kg/m² ; $p = 0,37$), bien que le surpoids ait été plus fréquent chez les cas (50 % contre 30 %) et que l'obésité ait été exclusivement présente chez les témoins (20 %). Par contre, des écarts notables ont été observés concernant le niveau d'éducation ($p = 0,01$), la majorité des sujets ayant une éducation secondaire (60 %) ou moins (10 %), alors que 70 % de témoins ayant un diplôme universitaire. En ce qui concerne la situation professionnelle, même si l'écart n'est pas négligeable ($p = 0,07$), 70 % des cas étaient sans travail, comparé à seulement 30 % chez les témoins. Les deux groupes étaient comparables en ce qui concerne leur situation familiale (60 % de célibataires et 40 % de personnes mariées dans chaque groupe ; $p = 1,00$). Concernant l'usage du tabac, 40 % des sujets étaient des fumeurs comparés à 20% de témoins ($p = 0,32$). La proportion d'individus issus de mariages consanguins est différente entre cas (44,4 %) et témoins (10 %), sans atteindre le seuil de signification ($p = 0,08$). Enfin, les antécédents psychiatriques étaient nettement plus fréquents chez les cas (80 %) que chez les témoins (10 %), avec une différence hautement significative ($p = 0,002$).

Tableau01 : Les caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude :

Paramètres	Cas	Témoins	p-value
Sexe(%) :			
Femme	50	50	1,00
Homme	50	50	
Age(ans)	$33,5 \pm 5,83$	$33,10 \pm 7,38$	0,89
IMC(kg/m²)	$24,4 \pm 3,04$	$25,85 \pm 3,69$	0,37
Classes d'IMC(%):			
Normal	50	50	0,27
Surpoids	50	30	
Obésité	00	20	
Niveau d'instruction (%)			
<Secondaire	60	30	0,01
Secondaire	30	00	
Universitaire	10	70	
Activité Professionnelle (%)			
Avec	30	70	0,07

Sans	70	30	
Situation familiale (%)			
Célibataires	60	60	1,00
Maries	40	40	
Tabac(%)			
Oui	40	20	0,32
Non	60	80	
Issus de mariages consanguins (%)			
Oui	44,4	10	0,08
Non	55,6	90	
Antécédents Psychiatriques (%)			
Oui	80	10	0,002
Non	20	90	

2. Caractéristiques cliniques des patients répartis selon le sexe :

L'étude des données met en évidence des divergences cliniques basées sur le sexe chez les individus touchés par le trouble bipolaire. Les femmes montrent un début de maladie plus tôt que les hommes ($19,4 \pm 2,70$ ans vs $28,20 \pm 9,57$; $p=0,04$) et une période de maladie plus étendue ($13,40 \pm 7,16$ ans) comparées aux hommes ($5,80 \pm 7,66$ ans ; $p=0,01$). Bien que la distribution des traitements ne montre pas de disparités notables entre hommes et femmes, une tendance vers une approche thérapeutique légèrement distincte a été constatée avec 60 % des femmes bénéficiant d'une thérapie combinée par rapport à 50 % des hommes.

Tableau 02 : Caractéristiques cliniques des patients répartis selon le sexe

Paramètres	Femme	Homme	p-value
Age de début de trouble (ans) :	19,4± 2,70	28,20±9,57	0,04
Durée de la maladie (ans)	13,40±7,162	5,80±7,66	0,01
Traitement (%) :			
Antipsychotique	40	50	0,80
Thérapie combiné	60	50	

3. La distribution génotypique et allélique :

En ce qui concerne cette distribution, le tableau 3 indique une variation des génotypes entre les patients et les témoins : 60 % des patients bipolaires ont un génotype GG contre 80 % chez les témoins, tandis que 40 % des patients affichent un génotype AG contre seulement 20% des témoins ($p = 0,320$). En ce qui concerne les fréquences alléliques, nous n'avons pas constaté de différences entre les cas et les témoins bien que l'allèle G était prédominant chez les témoins mais de manière non significative. Ce qui pourrait suggérer une influence génétique potentielle du génotype sur le trouble bipolaire, avec l'allèle A comme étant potentiellement à risque.

Tableau 03 : La distribution génotypique et allélique chez les cas et témoins :

Paramètres	Cas	Témoins	p-value
Fréquences génotypiques			
GG	60%	80%	0,320
AG	40%	20%	
Fréquences alléliques			
A	20%	10%	0,376
G	80%	90%	

4. Association entre l'âge de découverte du trouble bipolaire et le génotype :

L'analyse des données du tableau 4 suggère une possible influence génétique sur l'âge de début du trouble bipolaire, avec une répartition égale des génotypes GG et AG chez les individus ayant découvert leur trouble avant 20 ans et une prédominance du génotype GG chez ceux l'ayant découvert après 20 ans. Cependant, cette tendance n'est pas statistiquement significative ($p = 0,42$). Ceci souligne le fait que la petite taille de l'échantillon constitue une limite de cette étude.

Tableau 04: Association entre l'âge de découverte du trouble bipolaire et le génotype

Génotype	L'âge de découverte		p-value
	<20 ans	>20 ans	
GG	50,0%	75%	0,42
AG	50,0%	25%	

5. Association entre le génotype et le type de traitement chez les patients :

L'analyse de la distribution des traitements selon le génotype rs1006737 (CACNA1C) n'a montré aucune association statistiquement pertinente. La majorité des patients ayant le génotype GG a bénéficié d'une thérapie combinée (60 %), alors que ceux avec le génotype AG ont été d'avantage traités par antipsychotiques seuls (50 %). Cependant, la valeur de p calculée ($p = 0,80$) suggère que cette différence n'est pas significative, indiquant que le génotype ne semble pas avoir une influence majeure sur le choix du traitement. Cela signifie que pour ce groupe spécifique, l'approche thérapeutique médicamenteuse reste constante détermine des variantes du gène analysé.

Tableau 05 : Association entre le génotype et le type de traitement chez les patients :

Traitement(%) :	Génotype		p-value
	GG	AG	
Antipsychotique	40%	50%	0 ,80
Thérapie combiné	60%	50%	

6. Association entre le génotype et les antécédents psychiatriques familiaux :

Concernant les patients psychiatriques familiaux, les porteurs du génotype AG présentait une fréquence plus élevée d'antécédents psychiatriques (66,7 %) comparée aux individus GG (35,7 %). En revanche, on observe plus fréquemment l'absence d'antécédents chez les GG (64,3 %) par rapport aux AG (33,3 %). En dépit de cette différence visible, l'analyse statistique n'a pas démontré de corrélation significative ($p = 0,20$). Ces conclusions révèlent que, même si une tendance est perceptible, le génotype rs1006737 ne semble pas lié de façon significative à l'existence d'antécédents psychiatriques dans la population analysée.

Tableau 06 : Association entre le génotype et les antécédents psychiatriques familiaux :

Psychiatrique (%) :	Génotype		p-value
	GG	AG	
Oui	35,7%	66,7%	0,20
Non	64,3%	33,3%	

Discussion

Le trouble bipolaire est une maladie psychiatrique chronique, conduisant à une dégradation importante de la qualité de vie ainsi que du fonctionnement social et professionnel (Grande et al., 2016). Cette étude visait à explorer le lien entre le polymorphisme rs1006737 du gène CACNA1C et le trouble bipolaire au sein d'une population de la wilaya de Tlemcen. Ce gène code pour la sous-unité $\alpha 1C$ du canal calcique dépendant du voltage de type L (Cav1.2), le rôle de ce canal est indispensable au bon fonctionnement des neurones.

Parmi les gènes candidats les plus étudiés dans le trouble bipolaire figure CACNA1C. Ce canal est fortement exprimé dans les cellules excitables, notamment les neurones, et permet l'entrée régulée des ions calcium (Ca^{2+}) en réponse à une dépolarisation membranaire (Bhat et al., 2012).

Un dysfonctionnement de Cav1.2 notamment par des variations génétiques telles que le polymorphisme rs1006737 pourrait nuire à ces fonctions essentielles, influençant l'activité neuronale dans des zones du cerveau impliquées dans le contrôle de l'humeur, comme le cortex préfrontal, l'hippocampe ou l'amygdale. Par conséquent, un déséquilibre en calcium pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie du trouble bipolaire en altérant l'excitabilité neuronale, la plasticité synaptique et l'expression génétique liée aux réactions émotionnelles et cognitives (Kabir et al., 2017).

Dans cette recherche, nous n'avons pas observé d'association statistiquement significative entre les génotypes ni entre les fréquences alléliques du polymorphisme rs1006737 et le TB. Toutefois, nous avons remarqué une tendance vers une occurrence plus fréquente du génotype AG chez les individus touchés par ce trouble, ce qui pourrait éventuellement suggérer un rôle contributif à ce trouble.

Plusieurs études récentes menées en Europe confirment la corrélation entre le polymorphisme rs1006737 du gène CACNA1C et le trouble bipolaire. Une recherche menée par Mallas et al., (2017) au Royaume-Uni a démontré que les individus porteurs de l'allèle A présentent des modifications dans la connectivité fonctionnelle entre le cortex préfrontal et l'amygdale, deux zones essentielles dans la gestion des émotions. À l'instar de cette étude, les travaux de Tesli et al., (2018) en Norvège ont révélé une diminution de la taille de l'hippocampe chez les personnes possédant l'allèle à risque A, soutenant ainsi l'hypothèse d'un impact neuroanatomique du SNP. Selon une étude récente menée en Espagne par Soria et al., (2021), une association entre le rs1006737 et une susceptibilité élevée au trouble bipolaire a été confirmée, tout en proposant un lien possible avec la

réaction au traitement par le lithium. Ces résultats soutiennent l'hypothèse d'un effet tant fonctionnel que clinique du polymorphisme rs1006737 dans les populations européennes.

En Asie, les résultats indiquent une disparité en fonction des populations. Une recherche japonaise dirigée par Uemura et al., (2015) a mis en évidence un lien notable entre le polymorphisme rs1006737 et le trouble bipolaire de type I, indiquant que l'allèle A pourrait nuire à l'équilibre calcique neuronal. De surcroît, Zhang et al.,(2020) ont observé chez des adolescents asiatiques portant cet allèle des modifications de la surface corticale dans les zones cingulaires et occipitales, qui sont associées à la régulation de l'humeur. Ces variations pourraient être dues au caractère multifactoriel du trouble bipolaire, où l'influence du polymorphisme rs1006737 pourrait résulter d'interactions complexes entre ce polymorphisme et d'autres altérations génétiques, ainsi que des éléments environnementaux spécifiques à chaque groupe (Craddock et Sklar, 2013; Smoller et al., 2013).

Dans notre population d'étude, nous n'avons pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre rs1006737 et l'âge au diagnostic (avant 20 ans versus après 20 ans : 50 % GG/50 % AG versus 64,3 % GG/35,7 % AG, $p=0,42$), le type de traitement (60 % des GG sous thérapie combinée versus 40 % des AG sous antipsychotiques seuls, $p=0,80$) ou les antécédents psychiatriques familiaux (66,7 % des AG versus 35,7 % des GG, $p=0,20$). Ces tendances cliniques, bien que non significatives, méritent d'être explorées dans des échantillons plus larges. Comparativement, Green et al.,(2010) ont montré que l'allèle A de rs1006737 est associé non seulement au trouble bipolaire, mais aussi à la schizophrénie et à la dépression récurrente, en modulant l'activité du cortex préfrontal et de l'amygdale. Le Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2013) lui aussi identifié ce SNP comme locus de susceptibilité partagé à plusieurs troubles psychiatriques (TB, schizophrénie, dépression majeure, Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité TDAH, autisme) avec une association particulièrement forte pour la schizophrénie ($p = 3,15 \times 10^{-6}$).

Des études chez la population Han chinoise ont confirmé ce lien pour la schizophrénie ($p = 0,0007$) mais avec l'allèle A qui est plutôt protecteur (Li et al., 2017). Enfin, Kato et al.,(2016) et Yang et al., (2018) ont respectivement mis en évidence l'effet de rs1006737 sur le risque de dépression majeure via des mécanismes épigénétiques et son interaction avec le stress environnemental, renforçant l'idée d'un rôle transdiagnostique de ce polymorphisme.

En effet, bien que ce polymorphisme soit situé dans une région intronique, plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer son rôle potentiel. Il pourrait influencer l'épissage alternatif de

l'ARNm, entraînant la production d'isoformes du canal aux propriétés fonctionnelles altérées (Heyes et al., 2015). Il pourrait modifier des sites de liaison pour des facteurs de transcription ce qui perturbe l'expression du gène CACNA1C dans les zones cérébrales sensibles au stress (Bigos et al., 2016). Il a également été suggéré que rs1006737 pourrait être en déséquilibre de liaison avec une mutation causale localisée dans une région promotrice ou régulatrice (Smoller et al., 2013; Bhat et al., 2012). Enfin, une théorie épigénétique propose que l'allèle A de ce polymorphisme serait associé à une hypométhylation dans certaines régions cérébrales, notamment le cortex préfrontal, induisant une surexpression de CACNA1C et perturbant les réseaux neuronaux liés à la gestion des émotions (Starnawska et al., 2016).

En définitive, même si la population d'étude n'a pas révélé d'association statistiquement significative entre rs1006737 de CACNA1C et les paramètres cliniques du trouble bipolaire, les tendances observées vont dans le sens d'un effet modeste mais reproductible, cohérent avec les données internationales. L'implication de ce polymorphisme dans la schizophrénie, la dépression majeure et d'autres affections neuropsychiatriques renforce l'hypothèse d'un mécanisme commun. Afin de confirmer et d'affiner ces pistes, il sera indispensable de mener des études de plus grande envergure, incluant des analyses fonctionnelles *in vitro* et des modélisations *in vivo*, ainsi que la prise en compte de facteurs environnementaux et épigénétiques. Par ailleurs, l'étude des polymorphismes génétiques dans des cohortes familiales permet de mieux contrôler les facteurs de confusion liés à la structure de population et à l'environnement partagé. En se concentrant sur des familles comprenant plusieurs membres atteints ou en incluant des fratries discordantes, il est possible de raffiner l'analyse des associations génétiques (Pettersson et al., 2019). Ces travaux futurs permettront d'éclairer le rôle exact de rs1006737 dans la vulnérabilité aux troubles mentaux et d'orienter le développement de stratégies thérapeutiques ciblées, tout comme la considération des facteurs environnementaux et épigénétiques.

De plus, étant donné la complexité du trouble bipolaire et son déterminisme multifactoriel, il est peu probable qu'un unique polymorphisme soit le seul responsable de cette pathologie. Dans les futures recherches, il serait utile d'étendre l'analyse à d'autres variantes de CACNA1C, ainsi qu'à d'autres gènes liés à la signalisation du calcium (comme CACNB2, CACNA1D) ou à d'autres voies biologiques (comme les systèmes dopaminergique, glutamatergique et circadien). Par ailleurs, l'utilisation de méthodes épigénétiques et transcriptomiques pourrait contribuer à une meilleure compréhension des mécanismes régissant l'expression du CACNA1C dans le cerveau.

Conclusion

Cette recherche avait pour but d'évaluer la relation possible entre le polymorphisme rs1006737 (G>A) du gène CACNA1C et la prédisposition au trouble bipolaire au sein d'une population de la wilaya de Tlemcen. Bien que les résultats ne présentent pas de différence statistiquement significative entre les cas et les témoins, ils ouvrent des voies de réflexion indispensables et mettent en évidence la complexité de l'implication génétique dans les troubles neuro-développementaux.

Par contre, il est important de noter que ce travail comporte certaines limites. La dimension de l'échantillon examiné reste réduite, ce qui pourrait avoir un impact sur la solidité des résultats. Pour confirmer ces observations et accroître la pertinence statistique, il est nécessaire d'augmenter la taille de l'échantillon, de poursuivre la recherche dans diverses régions du pays présentant des caractéristiques génétiques similaires, sans oublier d'associer les facteurs environnementaux. Une telle approche favoriserait la vérification de la solidité des associations observées tout en examinant l'effet du contexte génétique local.

En perspective, des études multidimensionnelles intégrant des données neurobiologiques, cliniques et génomiques sont essentielles afin de mettre au point des biomarqueurs fiables pour le diagnostic du trouble bipolaire ainsi que les autres troubles du neuro-développement. Ce qui pourrait permettre de développer des approches thérapeutiques personnalisées, notamment via la pharmacogénomique, en visant plus précisément les circuits neuronaux affectés chez les patients.

Références

1. Angst, J., Sellaro, R., Stassen, H.H., Gamma, A., 2005. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: Results of a long-term prospective study of hospital admissions. *Journal of Affective Disorders*,84(2–3), pp.149–157.
2. Andrews, S., 2010. *FastQC*: A quality control tool for high throughput sequence data.
3. Athanasopoulou, K., Stamouli, V., Skourti, E., et Eliopoulos, A. G., 2023. Next-generation sequencing (NGS): Principles, advantages, limitations, and applications in biomedical research. In *Advances in Clinical Chemistry*(Vol. 111, pp. 93–138).
4. Benmebarek, F., 2017. Santé mentale et psychiatrie en Algérie : enjeux et perspectives. *Revue Santé Maghreb*, 25(3), 45–52.
5. Berger, S.M., et Bartsch, D., 2014. The role of L-type voltage-gated calcium channels Cav1.2 and Cav1.3 in normal and pathological brain function. *Cell and Tissue Research*, 357(2), 463–476.
6. Besançon, J., 2016. Le trouble bipolaire: données épidémiologiques et enjeux de santé publique. *Revue Francophone de Psychiatrie et de Psychologie Médicale*, 20(2), 89–96.
7. Betts KS, Williams GM, Najman JM, Alati R., 2016. Predicting spectrums of adult mania, psychosis and depression by prospectively ascertained childhood neurodevelopment. *J Psychiatr Res*, 72, 22-9.
8. Bhat, S., Dao, D. T., Terrillion, C. E., Arad, M., Smith, R. J., Soldatov, N. M., & Gould, T. D., 2012. CACNA1C (Cav1.2) modulates behavioral responses to chronic social defeat stress in mice. *Biological Psychiatry*, 72(7), 527–535.
9. Bigos, K. L., Mattay, V. S., Callicott, J. H., Straub, R. E., Vakkalanka, R., Kolachana, B., Hyde, T. M., Weinberger, D. R., & Kleinman, J. E., 2016. Genetic variation in CACNA1C affects brain circuitries related to mental illness. *Archives of General Psychiatry*, 67(9), 939–945.
10. Birmaher B, Gill MK, Axelson DA, Goldstein BI, Goldstein TR, Yu H, et al., 2014. Longitudinal trajectories and associated baseline predictors in youths with bipolar spectrum disorders. *Am J Psychiatry*, 171, 990-9.
11. Cain, S.M., et Snutch, T.P., 2011. Voltage-gated calcium channels and disease. *BioFactors*, 37(3), 197–205.
12. Carvalho, A.F., Firth, J., Vieta, E., 2020. Bipolar disorder: An evolutionary psychoneuroimmunological approach. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 118, pp.165–193.

13. Casamassima, F., Huang, J., Fava, M., et al., 2010. Phenotypic effects of a bipolar risk gene variant on neural stem cells. *Biological Psychiatry*, 67(3), 270–277.
14. Catterall, W.A., 2011. Voltage-gated calcium channels. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 27, 23–50.
15. Catterall, W.A., Lenaeus, M.J., & Gamal El-Din, T.M., 2020. Structure and pharmacology of voltage-gated sodium and calcium channels. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 60, 133–154.
16. Coryell, W., 2016. The NIMH Collaborative Depression Study: A 30-year follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 173(8), pp.755–763.
17. Craddock, N., et Sklar, P., 2013. Genetics of bipolar disorder. *The Lancet*, 381(9878), 1654–1662.
18. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium., 2013. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics*, 45(9), 984–994.
19. Dieffenbach, C. W., Lowe, T. M. J., & Dveksler, G. S., 1993. General concepts for PCR primer design. *PCR Methods and Applications*, 3(3), S30–S37.
20. Dong, X., Yang, Z., Li, J., 2019. Manic episodes in bipolar disorder: A neurobiological perspective. *Journal of Affective Disorders*, 245, 30-38.
21. DUBOC, O., 2015. Les crises au cours des troubles bipolaires. *Journal de Psychiatrie et de Neurosciences*, 42(1), 1–7.
22. Faedda, G. L., Baldessarini, R. J., & Marangoni, C., 2019. Environmental and perinatal risk factors for bipolar disorder: precursors and prodromes. *Bipolar Disorders*, 21(8), 720–740.
23. Ferreira, M. A. R., O'Donovan, M. C., Meng, Y. A., Jones, I. R., Ruderfer, D. M., Jones, L., et Wellcome Trust Case Control Consortium., 2008. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nature Genetics*, 40(9), 1056–1058.
24. Gay, M., 2004. Manic-depressive disorder: Understanding the fluctuating mood states. *Psychiatric Times*, 21(4), 110-112.
25. Gautam, S., 2022. Salting out method of DNA extraction. In *Molecular Biology Techniques*(pp. 33–36).
26. Geddes, J. R., Goodwin, G. M., & Rendell, J., 2004. Relapse prevention in bipolar disorder: the contribution of systematic reviews and meta-analyses. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110, 8–8.

27. Geddes, J. R., & Miklowitz, D. J., 2013. Treatment of bipolar disorder: focusing on acute stabilization and relapse prevention. *The Lancet*, 381(9878), 1672–1682.
28. Glenn, T. C., 2011. Field guide to next-generation DNA sequencers. *Molecular Ecology Resources*, 11(5), 759–769.
29. Goes, F.S., 2023. Genetics of bipolar disorder: recent updates and future directions. *Molecular Psychiatry*, 28(3), 620–630.
30. Goodwin, S., McPherson, J.D., & McCombie, W.R., 2016. Coming of age: Ten years of next-generation sequencing technologies. *Nature Reviews Genetics*, 17(6), 333–351.
31. Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E., 2016. Bipolar disorder. *The Lancet*, 387(10027), 1561–1572.
32. Green, E. K., Grozeva, D., Jones, I., Jones, L., Kirov, G., Caesar, S., Gordon-Smith, K., Fraser, C., Forty, L., Russell, E., Hamshere, M. L., Moskvina, V., Nikolov, I., Farmer, A., McGuffin, P., Holmans, P. A., Craddock, N., Owen, M. J., & Sklar, P., 2010. The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and suggests a molecular genetic link with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 15(10), 1016–1022.
33. Harrison, P.J., Geddes, J.R., & Tunbridge, E.M., 2017. The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder. *Trends in Neurosciences*, 41(1), 18–30.
34. Head, S.R., Komori, H.K., LaMere, S.A., Whisenant, T., Van Nieuwerburgh, F., Salomon, D.R., & Ordoukhanian, P., 2014. Library construction for next-generation sequencing: Overviews and challenges. *BioTechniques*, 56(2), 61–77.
35. Heyes, S., Pratt, W. S., Rees, E., Dahimene, S., Ferron, L., Owen, M. J., Dolphin, A. C., & Hall, J., 2015. Genetic disruption of voltage-gated calcium channels in psychiatric and neurological disorders. *Progress in Neurobiology*, 134, 36–54.
36. Jongsma, H.E., et al., 2019. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950–2009: A systematic review and meta-analyses. *Psychological Medicine*, 49(6), 1–10.
37. Kabir, Z. D., Lee, A. S., & Rajadhyaksha, A. M., 2017. L-type Ca²⁺ channels in mood, cognition and addiction: Emerging role in psychiatric disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10, 1–17.
38. Kabir, Z.D., Martinez-Rivera, A., Rajadhyaksha, A.M., 2016. From gene to behavior: L-type calcium channel mechanisms underlying neuropsychiatric symptoms. *Neurotherapeutics*, 13(3), 713–723.
39. Kato, T., Kuratomi, G., & Kato, N., 2016. Genome-wide gene expression analysis in bipolar disorder using lymphoblastoid cell lines. *Human Molecular Genetics*, 15(4), 473–482.

40. Kawamoto, E.M., Vivar, C., & Camandola, S., 2012. Physiology and pathology of calcium signaling in the brain. *Frontiers in Pharmacology*, 3, 61.
41. Kloiber, S., Czamara, D., Karbalai, N., et al., 2012. Variations in calcium channel gene *CACNA1C* affect brain DNA methylation and correlate with bipolar disorder-specific neuroimaging phenotypes. *Molecular Psychiatry*, 17(6), 600–608.
42. Li, H., Handsaker, B., Wysoker, A., Fennell, T., Ruan, J., Homer, N., ... & 1000 Genome Project Data Processing Subgroup., 2009. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics*, 25(16), 2078–2079.
43. Li, W., Zhang, Q., Ouyang, X., Liu, F., Guo, X., Wang, J., Yan, H., Wang, C., Tao, H., & Lui, S., 2017. *CACNA1C* risk allele affects cognition, brain structure and function in both healthy and schizophrenia subjects. *Journal of Psychiatric Research*, 84, 1–9.
44. Liu, Y., Wang, Y., Yu, N., & He, J., 2011. Lack of association between *CACNA1C* rs1006737 and bipolar disorder in the Han Chinese population. *Neuroscience Letters*, 502(1), 47–49.
45. Mallas, E.J., Carletti, F., Chaddock, C.A., et al., 2017. Genome-wide discovered psychosis-risk variant in the *CACNA1C* gene impacts medial prefrontal cortex function. *Brain*, 140(11), 3199–3207.
46. Mallas, E. J., Carletti, F., Chaddock, C. A., Woolley, J., Picchioni, M. M., Shergill, S. S., & Barker, G. J. (2017). Genome-wide discovered psychosis risk allele in *CACNA1C* modulates brain development and 'disconnection' in schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 7(3), 1241.
47. Martin A, Young C, Leckman JF, Mukonoweshuro C, Rosenheck R, Leslie D., 2004. Age effects on antidepressant-induced manic conversion. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 158, 773-80.
48. 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(5), 497–502.
49. McIntyre, R.S., A, T., 2020. Bipolar disorder: A review of its epidemiology, clinical presentation, and treatment. *Bipolar Disorders Review*, 23(2), 85-98.
50. Moini, K., Aletta, J.M., 2024. Pathologies mentales et leurs impacts sur le fonctionnement psychique et émotionnel. *Journal of Mental Health Studies*, 14(2), 123-135.
51. Moskvina, V., Craddock, N., Holmans, P., et al., 2009. Gene-wide analyses of genome-wide association data sets: Evidence for multiple common risk alleles for schizophrenia and bipolar disorder and for overlap in genetic risk. *Molecular Psychiatry*, 14(3), 252–260.
52. Mukherjee, A., Singh, R., 2023. Anomalies génétiques et troubles mentaux : une revue des mécanismes sous-jacents. *Journal of Neurogenetics*, 45(3), 145-158.

53. Nivoli, A. M., et al., 2010. Medication adherence in bipolar disorder: challenges and strategies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122(5), 13–23.
54. Pettersson, E., Lichtenstein, P., Larsson, H., Song, J., [PGC Working Groups], Agrawal, A., Børglum, A. D., Bulik, C. M., Daly, M. J., Davis, L. K., Demontis, D., Edenberg, H. J., Grove, J., Gelernter, J., Neale, B. M., Pardiñas, A. F., Stahl, E., Walters, J. T. R., Walters, R., & Polderman, T. J. C. (2019). Genetic influences on eight psychiatric disorders based on family data of 4 408 646 full and half-siblings, and genetic data of 333 748 cases and controls. *Psychological Medicine*, 49(7), 1166–1173.
55. Purper-Ouakil D, Porfirio MC, Le Strat Y, Falissard B, Gorwood P, Masi G., 2017. What do childhood attention deficit/hyperactivity symptoms in depressed adults tell us about the bipolar spectrum? *Psychiatry Res*, 249, 244-51.
56. Quince, C., Walker, A.W., Simpson, J.T., Loman, N.J., & Segata, N., 2017. Shotgun metagenomics, from sampling to analysis. *Nature Biotechnology*, 35(9), 833–844.
57. Roussos, P., Katsel, P., Davis, K.L., et al., 2014. Molecular and genetic evidence for abnormalities in the nodes of Ranvier in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 69(1), 7–15.
58. Rowland, T.A., Marwaha, S., 2018. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 8(9), 251–269.
59. Rybakowski, J., 2014. Long-term prophylactic treatment in bipolar disorder: lithium and beyond. *International Journal of Bipolar Disorders*, 2(1), 1–9.
60. Salvatore, P., Tohen, M., Khalsa, H.-M.K., 2014. Longitudinal studies in bipolar disorder: A critical review. *Current Psychiatry Reports*, 16(11), 1–13.
61. Sambrook, J., & Russell, D. W., 2001. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (3rd ed.). Cold Spring Harbor Laboratory Press.
62. Sklar, P., Smoller, J.W., Fan, J., et al., 2008. Whole-genome association study of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 13(6), 558–569.
63. Smoller, J. W., Craddock, N., Kendler, K., Lee, P. H., Neale, B. M., Nurnberger, J. I., Ripke, S., Santangelo, S., Sullivan, P. F., & Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium., 2013. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *The Lancet*, 381(9875), 1371–1379.
64. Smoller, J.W., Finn, C.T., 2003. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 123C(1), 48-58.

65. Soria, V., Martinez-Amorós, E., Escaramís, G., Valero, J., Pérez-Egea, R., García, C., Gutiérrez-Zotes, A., Puigdemont, D., Menchón, J. M., Estivill, X., & Urretavizcaya, M. (2021). Differential association of CACNA1C with clinical response to lithium in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 278, 13–21.
66. Splawski, I., Timothy, K.W., Sharpe, L.M., et al., 2004. CaV1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell*, 119(1), 19–31.
67. Starnawska, A., Demontis, D., Pen, A., McQuillin, A., Børglum, A. D., & Mors, O., 2016. CACNA1C hypermethylation is associated with bipolar disorder. *Translational Psychiatry*, 6(6), e831.
68. Striessnig, J., Pinggera, A., Kaur, G., et al., 2014. Calcium channelopathies. *Annual Review of Neuroscience*, 37, 153–173.
69. Tesli, M., Skatun, K.C., Ousdal, O.T., et al., 2013. CACNA1C risk variant and amygdala activity in bipolar disorder, schizophrenia and healthy controls. *PLoS ONE*, 8(2), e56970.
70. Tesli, M., van der Meer, D., Rokicki, J., Bettella, F., Frei, O., Melle, I., Andreassen, O. A., & Westlye, L. T. (2018). Polygenic risk score and the psychosis continuum model. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(8), 778–786.
71. Tondo, L., Miola, A., Pinna, M., Contu, M., Baldessarini, R.J., 2022. Differences between bipolar disorder types 1 and 2 support the DSM two-syndrome concept. *International Journal of Bipolar Disorders*, 10(1), Article 21.
72. Towbin, K.E., 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(5), pp.466–481.
73. Uemura, Y., Ohnishi, T., Sato, S., Ohba, H., Ando, H., Nakatani, N., ... & Hashimoto, R. (2015). CACNA1C variants associate with dysregulated calcium homeostasis in bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 20(9), 1155–1161.
74. Wessa, M., Linke, J., Witt, S.H., et al., 2010. The CACNA1C risk variant for bipolar disorder influences limbic activity. *Molecular Psychiatry*, 15(11), 1126–1127.
75. World Health Organization. 2024. Global health estimates: Leading causes of DALYs and deaths, 2000–2019.
76. Yang, Y. R., Kao, Y. H., Huang, C. L., Tsai, S. Y., & Kuo, C. H., 2018. Interaction between CACNA1C genotype and childhood trauma on the risk of major depressive disorder and suicidal behavior in a Han Chinese population. *Journal of Affective Disorders*, 227, 688–693.

77. Zamponi, G.W., Striessnig, J., Koschak, A., & Dolphin, A.C., 2015. The Physiology, Pathology, and Pharmacology of Voltage-Gated Calcium Channels and Their Future Therapeutic Potential. *Pharmacological Reviews*, 67(4), 821–870.
78. Zhang, L., Weiner, J. L., Valenzuela, C. F., Carlen, P. L., & Jones, O. T., 2005. Long-term potentiation in the rat hippocampus and its inhibition by ethanol are mediated by L-type calcium channels. *Neuroscience*, 134(1), 59–68.
79. Zhang, Y., Li, W., Zhang, Q., Lin, W., Liu, F., & Wang, J. (2020). Association of CACNA1C rs1006737 with cortical surface area in adolescents: a genetic imaging study. *Journal of Affective Disorders*, 265, 199–206.
80. Zhang, X., Yin, G., Guo, Y., et al., 2013. Association study of the CACNA1C gene polymorphisms and bipolar disorder in the Han Chinese population. *Psychiatry Research*, 207(3), 225–227.

Annexes

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 :.....

