

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

الحيوانبيولوجيا قسم

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière:** Sciences Biologiques

**Spécialité:** *Génétique*

**Intitulé :**

---

**Trouble bipolaire: aspect clinique, facteurs associés et les gènes candidats**

---

**Présenté et soutenu par:** - LAHMARI Abdelmoumane

-RAIS OUSSAMA Le 23/09/2021

**Jury d'évaluation:**

**Président:** Dr REZGOUNE ML-MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

**Encadreur:** Dr GAHRZOULI Razika -MCA- Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

**Examineur :** Dr CHETTOUM Aziez - MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

**Année universitaire  
2020-2021**

## **Remerciement**

*On tient tout d'abord à remercier et en premier lieu **DIEU**, le Tout Puissant et Miséricordieux qui nous a donné la force, la volonté et le courage pour mener à bonne fin ce travail*

*Notre remerciement s'adressent en particulier à L'encadreur de notre mémoire de master, qui a toujours été à l'écoute, nous la remercions encore pour sa disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle nous a consacré*

*Nous exprimons toutes nos gratitudeux aux membres du jury pour avoir accepté de donner de leur temps pour lire, commenter et examiner notre mémoire.*

*Nous remercions **le Responsable** de notre filière pour tous les efforts qu'elle a déployé pour réussir et mener à bien notre formation de génétique avec toute l'équipe de nos enseignants.*

*Je tiens à remercier toute **l'équipe pédagogique** responsable de la filière **génétique à l'université frères Mentouri***

*Enfin, nous adressons nos remerciements à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la concrétisation de ce mémoire. Nous n'avons été que les fédérateurs qui ont permis de fusionner leurs idées, savoirs et compétence.*

## **Dédicace**

A :

*La femme la plus chère du monde, ma mère «**Souad** », Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.*

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Je t'adore*

*Le plus cher homme du monde, mon père » **houcine** » la source de patience, de volonté, et de courage. Je t'adore*

*Mes chères frères et sœurs .*

*Et bien sûr sans oublier mon binôme **Abdelmoumane** avec qui j'ai passé des beaux moments.*

*A tous mes chers amis chacun par son nom, et toutes mes familles.*

*A mes collègues et mes amis : **salah** , **Aymen** , **Ramzi** ,**anis**, **Sahraoui** , **Nadjib**, **Chouaib**, **seif** , **hakim** et **lamine** .*

*Tous mes collègues de la promotion génétique U.M.Constantine 2020-2021.*

*A tous ceux que j'aime ; Je dédie ce modeste travail.*

**OUSSAMA**

## *Dédicace*

A :

*La femme la plus chère du monde, ma mère « Akila », la plus belle chose dans ma vie, qui a tout donné sans rien recevoir, Affable, honorable, aimable : vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence , la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. (Je t'adore du fond de mon cœur)*

*Le plus cher homme du monde, mon père «MOULOUD» la source de patience, de volonté, et de courage, Rien au monde ne vaut les efforts fournis jours et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail et le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour que je sois la meilleure. (Je t'adore du fond du mon cœur)*

*Et bien sûr sans oublier mon binôme **Oussama** avec qui j'ai passé des beaux moments*

*Mes chères frères et sœurs .*

*Ma chère amie : **chadia***

*A mes collègues et mes amis : **salah , fouzi , sohaib , bilel , belhaj.***

*. A tous mes chers amis chacun par son nom, et tous mes familles*

*Tous mes collègues de la promotion génétique U.M.Constantine 2020-2021.*

*A tous ceux que j'aime ; Je dédie ce modeste travail.*

**Abdelmoumane**

# Table des matières

Introduction .....	1
Chapitre I :Généralités sur le trouble bipolaire	
I.1. Comorbidité .....	3
I.2. Trouble bipolaire.....	4
I.2.1. Généralités et définition.....	4
I.2.2. Historique .....	4
I.2.3. Épidémiologie.....	5
I.2.4. Classification des troubles bipolaires .....	6
Chapitre II :Aspect clinique du trouble bipolaire	
II.1. Physiopathologie et facteurs de vulnérabilité des troubles bipolaires .....	9
II.1.1. Facteurs de vulnérabilité génétique et interactions entre gènes et environnement.....	9
II.1.2. Études de neuro-imagerie.....	10
II.1.3. Études neuropsychologiques .....	10
II.1.4. Biomarqueurs circadiens .....	11
II.1.5. Anomalies immuno-inflammatoires et vulnérabilité aux troubles bipolaires .....	11
II.2. Signes cliniques .....	12
II.2.1. La manie .....	12
II.2.2. L'hypomanie .....	13
II.2.3 L'état mixte .....	13
II.2.4. La Dépression.....	13

II.3. Diagnostic.....	14
II.4. Critères diagnostiques des troubles bipolaires .....	16
II.5. Pronostic des troubles bipolaires et leur impact médico-social .....	16
II.6. Traitement.....	17
II.6.1 Traitement thymorégulateur (ou régulateur de l'humeur) .....	17
II.6.2 Traitement de la manie .....	17
II.6.3 Traitement de la dépression.....	17
Chapitre III :Les gènes impliqués dans la bipolarité	
01 / Le gène <i>maoa</i> qui code pour la MONOAMINE OXYDASE A.....	19
Structure du gène.....	19
Cartographie .....	19
Fonction du gène .....	20
Génétique moléculaire.....	20
2/ Le gène XBP1 qui code pour la protéine de liaison à la boîte X 1 .....	22
Localisation et structure du gène.....	22
Fonction des gènes .....	22
Génétique moléculaire .....	24
Les variants alléliques XBP1, -116C-G.....	25
3/ Le gène ALG9 alpha-1,2-mannosyltransférase (ALG9) .....	25
Génétique moléculaire.....	26
4/Facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) .....	27
Fonction du gène .....	27
Génétique moléculaire.....	29
5/ L'activateur de la d-aminoacide oxydase (DAOA).....	30

Fonction du gène .....	31
Génétique moléculaire.....	31
Conclusion.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Référence.....	33
Résumé .....	42

## Listes des figures

<b>FigureN°1:</b> Diagramme montre la progression de trouble bipolaire.	15
<b>Figure №2:</b> localisation cytogénétique du gène Maa.	20
<b>Figure№3 :</b> localisation cytogénétique du gène XBP1.	22
<b>Figure №4:</b> Localisation cytogénétique du gène Alg09 Alpha.	25
<b>Figure№5 :</b> Localisation cytogénétique du gène BDNF.	27
<b>Figure №6 :</b> localisation cytogénétique du gène DAOA.	30



## **LISTE DES ABREVIATIONS**

<b>APA</b>	American psychological association
<b>CIM</b>	Classification internationale des maladies
<b>DOR</b>	Days out of role
<b>DSM</b>	Diagnostic and statistical manual
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>TB</b>	Trouble bipolaire
<b>NES</b>	Signal exclusion nucléaire
<b>NOS</b>	Oxydase nitrique synthase
<b>NO</b>	Oxyde Nitrique
<b>RE</b>	Réticulum endoplasmique
<b>BDNF</b>	Brain derived neurotrophic factor
<b>XBP1</b>	X-box binding protein-1
<b>MAOA</b>	Monoamine oxydase A
<b>DAOA</b>	D-amino acid oxydase
<b>ALG 9</b>	Asparagine-linked glycosylation 9



**Introduction**

### Introduction

Le trouble bipolaire (TB) est l'une des pathologies psychiatriques les plus sévères. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il fait partie des dix maladies les plus coûteuses et invalidantes sur le plan mondial (1). Le trouble bipolaire survient chez environ 1 à 2% de la population (d'autres sources parlent de 5 à 6%) et aussi souvent chez les hommes que chez les femmes. Le risque augmente nettement en cas d'antécédents familiaux (2)

La maladie débute presque toujours entre 15 et 35 ans, mais peut également survenir plus tard et persister tout au long de la vie (2). Sa prise en charge habituelle comprend un suivi psychiatrique dont la fréquence est adaptée à l'état thymique et la mise en place d'un traitement thymorégulateur. Toutefois, le devenir des patients atteints de TB reste insatisfaisant. Les répercussions psychosociales, majorées par la présence fréquente de comorbidités somatiques et psychiatriques sont importantes et peuvent être invalidantes: désinsertion socioprofessionnelle, isolement social et retentissement familial (1).

La comorbidité dans le trouble bipolaire est la règle plutôt que l'exception, plus de 60% des patients bipolaires ont un diagnostic comorbide associé à un état mixte affectif ou dysphorique, des taux élevés de suicide, une réponse moins favorable au lithium et des résultats globaux plus médiocres. En tout, la comorbidité entraine des difficultés pour répondre au mieux aux besoins du patient. Cette combinaison chez un individu crée deux domaines d'intervention clés qui peuvent en réalité entrer en conflit avec le conseil, ou dans certains cas, un trouble peut provoquer l'autre. Il existe donc un besoin à la fois de les évaluer et de les traiter (2).

Ce trouble est connu pour reposer sur une combinaison de plusieurs facteurs, éventuellement avec une prédisposition génétique. Des éléments psychologiques, biologiques et sociaux peuvent le déclencher. Il existe une prédisposition héréditaire familiale ou une vulnérabilité au développement du trouble bipolaire. Plusieurs auteurs ont montré l'implication d'un groupe de gènes dans l'apparition et le développement de cette maladie neurologique. Les produits de ces gènes jouent souvent un rôle crucial dans le fonctionnement des neurotransmetteurs, à savoir le gène *maoa*, le gène *XBPI* et le gène *ALG9*.

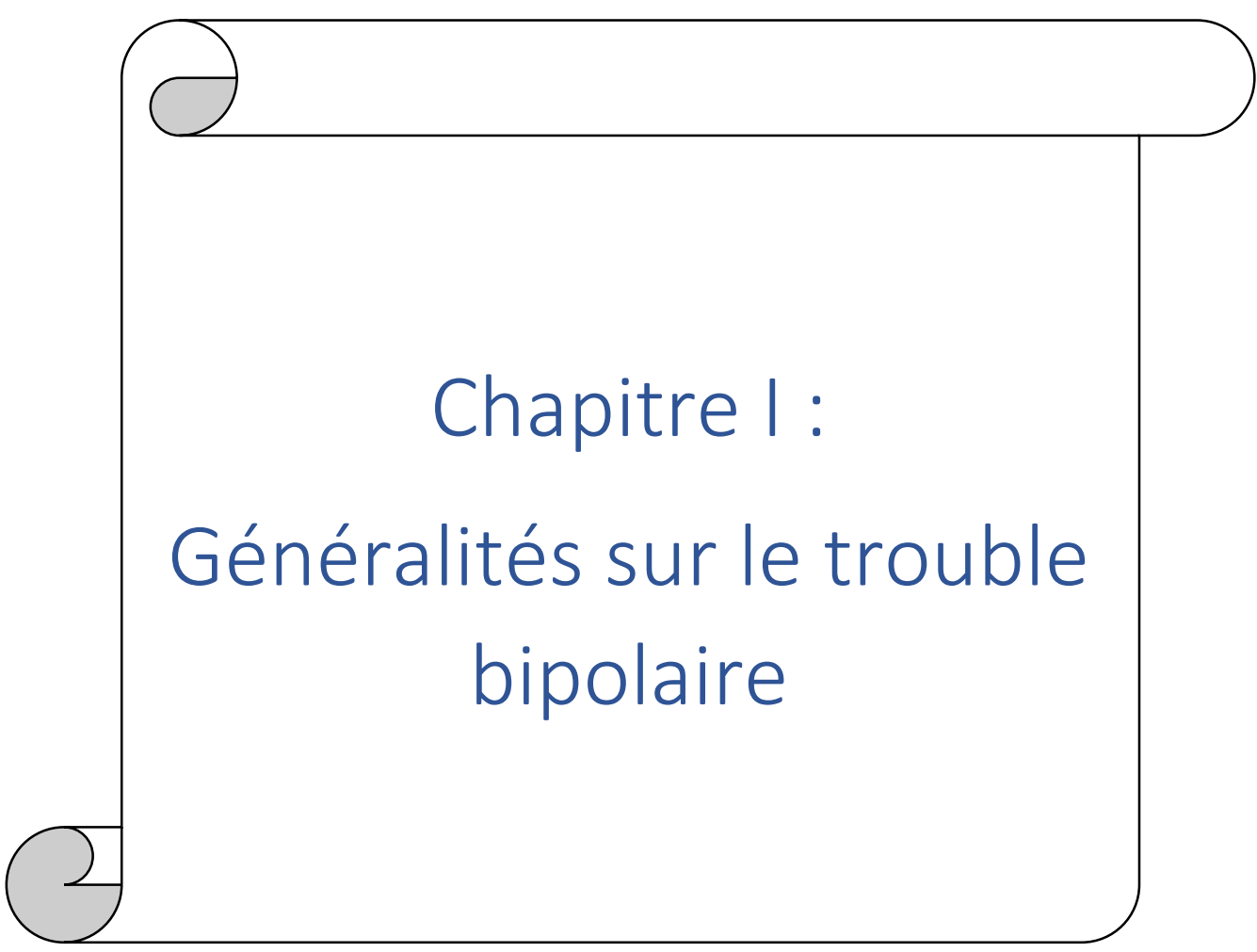
Notre document est divisé en trois grands chapitres: le premier chapitre résume les principales généralités sur le TB (définitions, épidémiologie et classification). Le deuxième chapitre est consacré pour détailler la physiopathologie et les facteurs de vulnérabilité des troubles bipolaires ainsi que l'aspect clinique de ce trouble. Le troisième chapitre est réservé

## **Introduction**

---

pour étudier l'aspect génétique de cette maladie et pour mettre l'accent sur les principaux gènes candidats impliqués dans l'apparition du TB.

Le but principal de cette étude reste l'apport d'un plus à la compréhension et à la familiarisation avec cette maladie pour une meilleure prise en charge des patients souffrant de ce trouble.



Chapitre I :  
Généralités sur le trouble  
bipolaire

# Chapitre I : Généralités sur le trouble bipolaire

---

## I.1. Comorbidité

Le terme « comorbidité » a été utilisé pour la première fois en 1970 par Feinstein (3) et van den Akker (4.5) pour décrire une situation dans laquelle une personne a deux problèmes psychologiques ou plus. Le terme de maladie fréquente a été introduit (4. 6). Bien que les comorbidités et les maladies fréquentes soient utilisées pour décrire deux ou plusieurs problèmes de santé, il existe une différence entre eux ; en fait, les comorbidités sont utilisées lorsqu'on discute d'une maladie d'intérêt et lorsqu'elle n'est pas considérée comme un problème de référence souvent. (6). Bien que ces différences ne soient souvent pas clairement appliquées et que ces deux termes soient synonymes dans la littérature, les problèmes de santé ne peuvent survenir qu'en même temps ; cependant, l'incidence de certaines comorbidités peut être supérieure à la probabilité. (3).

Des études internationales ont montré que la prévalence des comorbidités ou des maladies multiples augmente considérablement avec l'âge (5. 7), indiquant que les patients atteints de plusieurs maladies sont plus courants que les exceptions (8.9).

Dans de nombreux pays, le traitement simultané de plusieurs maladies chroniques ("comorbidités" ou "maladies multiples") d'un patient pose de sérieux problèmes aux services de santé (10. 11).

Les personnes atteintes d'au moins deux maladies chroniques (physiques ou psychologiques) sont plus susceptibles d'avoir une mauvaise santé, une gestion clinique plus difficile et des coûts de traitement plus élevés (11.12 ).

Actuellement, le domaine de la science a connu des changements majeurs, notamment avec le lancement d'importantes initiatives pour la gestion clinique de plusieurs maladies chroniques (13.14) et l'augmentation des revues en libre accès utilisées pour diffuser les résultats de la recherche. (10.15.16). Reconnaissant la nécessité de la recherche pour élargir les connaissances dans les régions en développement, la recherche vise à cartographier les comorbidités mondiales et les maladies fréquentes afin de déterminer la maturité et la croissance des dernières décennies.

En psychiatrie, les comorbidités sont traditionnellement utilisées pour désigner le chevauchement de deux ou plusieurs troubles mentaux. (17) De même, les troubles mentaux et les troubles liés à la toxicomanie (18.19), les maladies cardiovasculaires (20.21), le cancer (20.21) ou d'autres maladies chroniques a gagné en importance au cours des dernières décennies (24).

## I.2. Trouble bipolaire

### I.2.1. Généralités et définition

Les sautes d'humeur sont courantes, en particulier face au stress; cependant, si elles persistent et s'accompagnent d'un stress ou de dommages importants, il peut y avoir un trouble émotionnel potentiel. Élévation (barrière monophasée, bipolaire de type 2 et en fin bipolaire de type 1).

Le trouble bipolaire (TB) est l'une des maladies mentale les plus courantes, grave, chronique et invalidante qui affectent la vie et la fonction de millions de personnes dans le monde. La manie ou l'hypomanie est un signe de cet trouble mais la plupart de patients ont des épisodes dépressifs ils sont toujours sujets aux rechutes, à la psychose et aux comorbidités clinique cognitifs (25.26).

Le trouble bipolaire est un déséquilibre de santé mentale courant, complexe et récurrent, qui se caractérise par une altération progressive des fonctions cognitives et sociales, entraînant un dysfonctionnement, une diminution de la qualité de vie et de multiples comorbidités. Son histoire est incohérente et conduit aux tentatives de suicide les plus courantes (26).

### I.2.2. Historique

L'adjectif bipolaire a été utilisé pour la première fois par Kleist en 1953. Pour décrire une psychose qui alterne entre manie et dépression. L'alternance ou l'association de manies et de mélancolies ont été initialement décrites par Falret ainsi que par Baillarger, la même année 1854, sous les vocables de folie circulaire et folie à double forme. Souvent confondues, les deux notions diffèrent quelque peu : contrairement à la folie circulaire, la folie à double forme ne comporte pas d'intervalle libre entre manie et mélancolie. Ces descriptions ont conduit Kerpelin à identifier une maniaco-dépression en 1899 qui combinait manie et de dépression ( 27).

La France a longtemps utilisé le terme maniaco-dépression, mais la maladie a été utilisée pour la première fois par Deny et Camus en 1907. En 1966, sur la base de théories génétiques évolutives liées à l'équilibre entre les sexes et à la personnalité pré-malade, l'anxiété partagera la dépression unipolaire avec d'autre, y compris la dépression associées d'autre part et la manie isolée, qui est un trouble bipolaire (27.28)

## Chapitre I : Généralités sur le trouble bipolaire

---

L'idée d'une, voire de plusieurs formes mineures du trouble, est de fait présente dès la fin du 19<sup>e</sup> siècle: Hecker décrit, en 1877, la cyclothymie que Kahlbaum, en 1882 rangera avec l'hyperthymie et la dysthymie dans le groupe des «troubles mentaux partiels» (27.28.29)

Mendel a utilisé le terme manie en 1881 pour décrire une forme de manie moins sévère. En 1903, Jung a insisté sur le fait qu'il s'agissait d'une maladie chronique, bien qu'elle soit liée à l'aggravation de la maladie (27.28).

Le concept de manie a ensuite été utilisé par Dunner et coll en 1976 ils ont été classés comme des individus distincts, à savoir le trouble bipolaire 2 et le trouble bipolaire 1, tandis que la manie et la dépression sont des troubles bipolaire 1.

Selon les travaux de Kraepelin, certaines de ces formes auxiliaires, en particulier les épisodes périodiques, sont considérés comme constituant une base importante pour les formes émotionnelles. (27.28)

Dans la littérature actuelle, il existe parfois une confusion entre une maladie bénigne, qui est considérée comme une unité autonome de douleur, et un tempérament qui n'est pas douloureux en soi mais peut être un facteur de prédisposition à la maladie. Le résultat de ce développement conceptuel que le trouble bipolaire est un terme beaucoup plus large que la maladie maniaco-dépressive.

### 1.2.3. Épidémiologie

Dans la recherche mondiale sur la santé mentale de l'OMS, le trouble bipolaire est répertorié comme le deuxième impact le plus important sur les jours sans rôle (DOR : Days out of Role). Le nombre de jours pendant lesquels une personne est complètement incapable de travailler ou d'effectuer des activités normales en raison de problèmes de santé. En 2004, on estime que 29,5 millions de personnes dans le monde étaient touchées par le TB. Une étude récente (2011) a révélé que le taux de prévalence à vie était de 2,4 %. On estime que le TB touche 1,5 % de la population mondiale, principalement des jeunes (13 à 30 ans) diagnostiqués plusieurs années après l'apparition des symptômes (30). Le TB affecte les économies de main-d'œuvre, donc le coût est élevé. Le développement de la manie plus tard dans la vie peut indiquer des comorbidités (25).

Bien que les méthodes soient similaires, les résultats de la recherche varient parfois d'un pays à l'autre. La prévalence du trouble bipolaire est en moyenne de 0,5 % à 1 % par an et de 1 % à 2 % tout au long de la vie (31). Les États-Unis ont le taux de prévalence le plus élevé de



## Chapitre I : Généralités sur le trouble bipolaire

---

4,4% et l'Inde a le taux le plus bas de 0,1%. (30). Ces différences très importantes ne sont pas entièrement comprises et peuvent avoir des explications culturelles (31).

Le TB I est relativement rare, avec une incidence d'environ 1% dans la population générale. L'incidence à vie du TB II diagnostiquée selon les critères du DSM (diagnostic and statistical manual) est également d'environ 1 %, et le trouble bipolaire «sauf indication contraire » est de 2,4 %. Le trouble de l'humeur le plus courant dans la communauté : un échantillon de comorbidités a été répliqué dans 16 % pays aux États-Unis .

La maladie bipolaire est donc mortelle, par le nombre des suicides chez une proportion importante des malades. Les bipolaires ainsi que les unipolaires ont une mortalité en moyenne 1,5 à 2 fois supérieure à celle de la population normale. En termes de prévalence, une méta analyse a montré que 19 % des bipolaires meurent par suicide, ce qui fait environ 1 bipolaire sur 5, et 1 sur 2 fait au moins une tentative de suicide dans son existence (33).

### 1.2.4. Classification des troubles bipolaires

Le trouble bipolaire est classé longitudinalement et les symptômes sont généralement inférieurs au seuil. Il existe plusieurs types de troubles bipolaires, mais on en distingue généralement deux types principaux: le TB I et le TB II (33)

#### 1.2.4.1. Trouble bipolaire I

C'est la maladie la plus fréquente, caractérisée par un ou plusieurs épisodes de manie ou d'épisodes mixtes, et s'accompagne généralement d'un épisode dépressif majeur (34). Il doit y avoir au moins un épisode maniaque; bien que les épisodes dépressifs majeurs soient fréquents, ils ne sont pas nécessaires au diagnostic (25). à Incapacité à faire face aux tâches et responsabilités quotidiennes, sautes d'humeur, fluctuations des niveaux d'énergie et d'activité. Ces signes apparaissent de temps en temps chez des personnes normales ou dans des situations stressantes, mais les patients subissent une torture extrême en raison de leur incapacité à contrôler leurs émotions ou leurs comportements. Ils ont souvent du mal à maintenir une attitude positive. Établissez des relations ou une carrière réussie. Certains patients ont également des problèmes de toxicomanie, ce qui peut aggraver leurs symptômes de santé mentale et augmenter le risque de suicide pour ceux qui ne reçoivent pas de traitement (25).

#### 1.2.4.2. Trouble bipolaire II

## Chapitre I : Généralités sur le trouble bipolaire

---

Le diagnostic est basé sur une combinaison d'au moins une dépression majeure et d'un épisode hypomaniaque. La mortalité est tout aussi importante. (34) Deux épisodes émotionnels déterminants sont :

- **Les épisodes dépressifs** : Déterminés par la tristesse à long terme (au moins deux semaines), le désespoir et l'indifférence à la vie. Les patients se sentent souvent fatigués, anxieux, confus, hésitants et même suicidaires dans certains cas.(35)
- **Les épisodes hypomaniaques** : Pas aussi extrêmes qu'un épisode maniaque complet, ils se caractérisent par un sentiment incroyablement productif et heureux ; les patients ont souvent l'impression que leur fonction est à leur meilleur. Beaucoup de gens pensent qu'il n'y a pas de problème à cette période de l'année, mais les membres de leur famille peuvent remarquer des changements dans leur comportement habituel (35).

Les TB I et le TB II ont toutes deux des antécédents d'au moins une ou plusieurs élévations émotionnelles ; en raison de la gravité des symptômes croisés, le TB I semble avoir une évolution plus compliquée et un pronostic plus sévère que le TB II, mais le taux d'apparition du TB II est élevé. L'évolution clinique comprend également au moins un épisode dépressif. Plus de deux semaines, il y a une incidence élevée de maladie mentale comorbide élevée et de comportements suicidaires répétitifs qui affectent la qualité. Contrairement aux épisodes caractéristiques de TB-I maniaque, les épisodes hypomaniaques de TB-II n'entraînent pas nécessairement de changements cliniquement significatifs, etc. Il est probable qu'aucune norme pour les épisodes maniaques et le diagnostic continu de la tuberculose ne sera éliminée. Les patients avec un sentiment d'instabilité et de confusion au sujet d'un épisode maniaque complet peuvent être paralysés par un ouragan de pensées débridées et énergiques. Les patients souffrant d'hypomanie peuvent profiter de niveaux plus élevés d'énergie, d'activité et de vigilance (25.35).

### 1.2.4.3. Autres troubles

#### A. Trouble bipolaire III

Il n'y a pas de consensus sur la définition. Selon certains auteurs, ces maladies associent une dépression récurrente à des antécédents familiaux de trouble bipolaire, ou la dépression survient chez des patients hyperthymiques ou thymus circulants avec un certain tempérament sous-jacent, voire chez des patients ayant reçu au moins un antidépresseur. Induire des changements d'humeur (34)

## Chapitre I : Généralités sur le trouble bipolaire

---

### B. États frontières

Maladie bénigne, y compris troubles cyclothymique (34)

### C. Troubles bipolaires et connexes précisés

Il s'agit de troubles bipolaires, qui ne répondent pas aux critères de TB I, TB II, ou de trouble de l'humeur cyclique en raison d'une durée ou d'une sévérité insuffisante :

- Épisodes hypomaniaques de courte durée et trouble dépressif majeur,
- Épisodes hypomaniaques avec symptômes insuffisants et trouble dépressif majeur,
- Épisode hypomaniaque sans trouble dépressif majeur préalable,
- Cyclothymie de courte durée.
- Périodes hypomaniaques et dépressives qui ne répondent pas aux critères d'hypomanie ou de dépression majeure pendant au moins 2 ans (36).

### D. Trouble bipolaire et apparenté sans précision

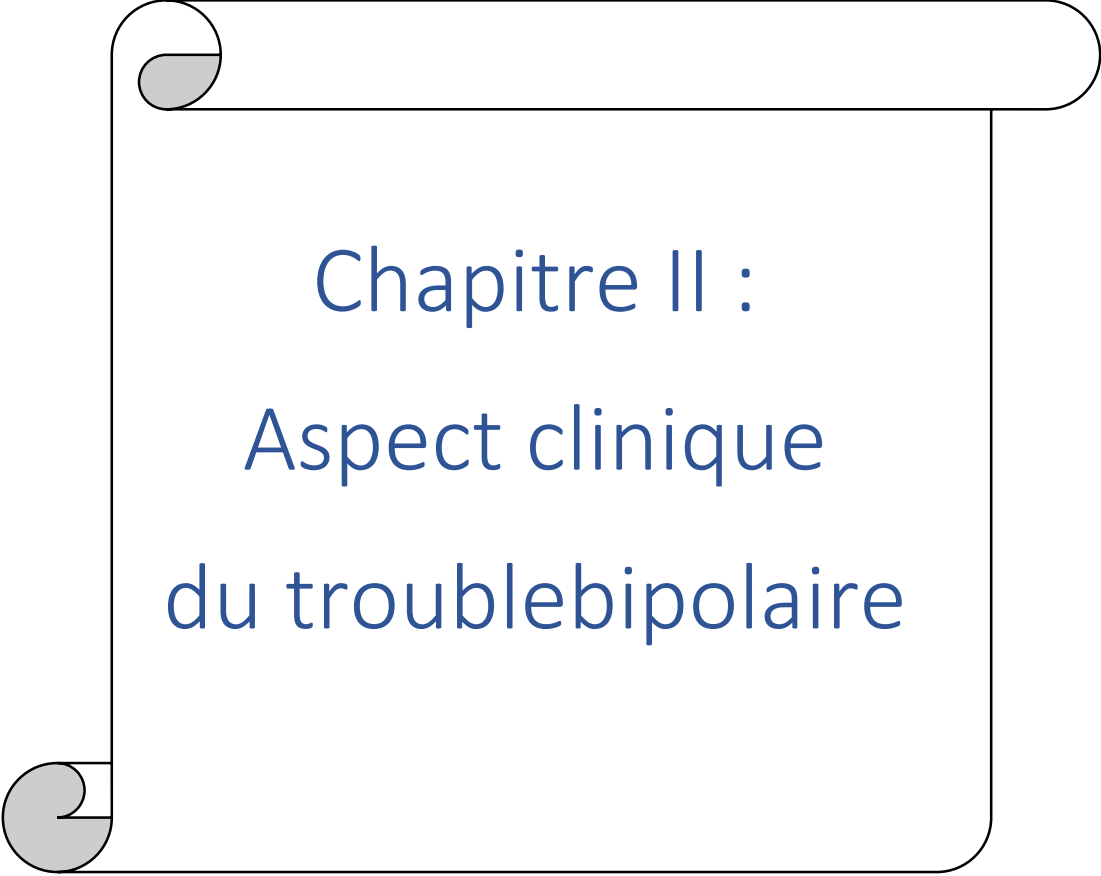
Symptômes typiques et apparentés de la tuberculose qui ne répondent à tous les critères d'aucune des catégories ci-dessus (25).

### E. Trouble bipolaire et apparenté provoqué par une substance ou un médicament

Cocaïne, amphétamines ou autres stimulants, PCP ou autres hallucinogènes, alcool, tranquillisants, hypnotiques ou anxiolytiques, LDopa et corticoïdes) (25).

### F. Trouble bipolaire et apparenté dû à une autre condition médicale

Hyperthyroïdie, sclérose en plaques (25)



Chapitre II :  
Aspect clinique  
du trouble bipolaire

## Chapitre II : Aspect clinique du trouble bipolaire

---

### II.1. Physiopathologie et facteurs de vulnérabilité des troubles bipolaires

Une grande quantité de données indique que la bipolaire est une pathologie neurologique complexe, qui est liée à la détérioration progressive des troubles neurophysiologiques, y compris des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux et développementaux, des crises aiguës et une neurotoxicité progressive d'origine multifactorielle (37). Déficits cognitifs, symptômes résiduels, troubles du sommeil qualitatifs et quantitatifs, rythme circadien, régulation de l'humeur et risque accru de comorbidités psychiatriques et médicales (37). L'âge d'apparition, la fréquence des cycles, les symptômes subcliniques, les cycles rapides et la présence de symptômes associés à la psychose et aux cycles mixtes ont tous un impact négatif sur la fonction globale (36).

#### II.1.1. Facteurs de vulnérabilité génétique et interactions entre gènes et environnement

Depuis longtemps, les études sur le regroupement familial de jumeaux et d'enfants adoptés ont démontré le rôle des facteurs de vulnérabilité génétique dans la pathogenèse de la bipolarité. Les travaux de recherche n'ont pas permis d'identifier clairement le locus. La difficulté à reproduire les résultats obtenus en psychiatrie génétique est liée à l'hétérogénéité de la maladie et à la difficulté de déterminer le phénotype génétique.

Par conséquent, l'anatomie des diverses formes de bipolaire est essentielle pour déterminer les facteurs de susceptibilité génétique. Les sous-groupes les plus intéressants sont les formes précoces, qui sont associées à un risque familial significativement plus élevé et sont associées à des polymorphismes dans les gènes ApoE., BDNF et COMT, et 5HTTLPF. Il est associé aux régions chromosomiques 2p21, 2q14.3, 3p14, 5q33, 7q36, 10q23, 16q23 et 20p12, et est spécifiquement associé au variant promoteur du gène SNAP25 (codant pour une protéine impliquée dans la fusion des vésicules), responsable de la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Enfin, des micro-modifications de novo de certaines régions clés du génome sont impliquées (37). La recherche génétique permet d'analyser l'hétérogénéité de l'entité, ce qui a permis de progresser dans l'identification des gènes qui augmentent la susceptibilité à la trouble bipolaire précoce et dans la compréhension des schémas héréditaires complexes. La prise en compte des facteurs environnementaux ou développementaux est une autre dimension importante du développement de la recherche en psychiatrie génétique. Elle permet de mieux considérer la structure complexe des facteurs de risque, dont la plupart sont

## Chapitre II : Aspect clinique du trouble bipolaire

---

étudiés dans la trouble bipolaire précoce comme un facteur de vulnérabilité qui interagit avec les facteurs génétiques. En tant que facteur qui affecte le cours de la maladie (37).

### II.1.2. Études de neuro-imagerie

Les preuves de l'anatomie ou de la neuroimagerie fonctionnelle indiquent une autre pathogenèse du trouble bipolaire. Ainsi, deux méta-analyses récentes montrent clairement qu'il existe des anomalies de la matière grise au niveau des régions corticales impliquées dans la régulation des émotions. Il s'agit de l'activation excessive de la zone marginale ventrale, qui est également impliquée dans la régulation des émotions et le développement des réponses aux stimuli émotionnels. (37). La première anomalie notée dans la bipolarité est la réduction du volume des amygdales, de l'hippocampe et du gyrus temporal supérieur. Une rotation et une activation anormales du cortex préfrontal dorsolatéral ont également été observées (37) .

La spectroscopie par résonance magnétique est une technique d'imagerie in vivo qui analyse la concentration de certains composés biochimiques dans différentes zones du cerveau et montre que la concentration d'acide acétylaspartique et de créatine phosphate dans le lobe frontal et les noyaux gris centraux est réduite (37). La concentration anormale de choline dans le précortex et la concentration d'acide N-acétylaspartique dans le cortex préfrontal d'adolescents cinghalais souffrant de dépression bipolaire ont été comparées au groupe témoin sain. Sa signification n'est pas claire, mais sa découverte permet de déterminer les mécanismes dynamiques qui affectent la susceptibilité à la récurrence ou la physiopathologie de la crise elle-même. Ils pensent que les anomalies chimiques peuvent être liées à des neurotransmetteurs dans le cerveau (37)

### II.1.3. Études neuropsychologiques

Certaines aires cognitives sont touchées au début de la maladie (voire plus tôt) et peuvent être utilisées comme indicateurs de susceptibilité. Sa profondeur est également liée au nombre d'épisodes émotionnels sévères précédents, et la "cicatrice" est appelée neurotoxicité. L'hyperréactivité émotionnelle et l'altération du traitement de l'information émotionnelle chez les patients atteints de trouble bipolaire sont considérées comme des biomarqueurs cognitifs de la vulnérabilité héréditaire (37).

Un grand nombre d'études et de méta-analyses ont confirmé la persistance des troubles cognitifs, en particulier l'attention soutenue, la mémoire du langage et la fonction exécutive,

## Chapitre II : Aspect clinique du trouble bipolaire

---

dans la phase de plaisir émotionnel (37). On pense qu'elle est liée à une activation anormale du cortex préfrontal. En présence de signes de trouble bipolaire et de certaines séparations fonctionnelles des frontières sous-corticales, d'autres maladies ou leur profondeur sont plutôt liées au nombre d'épisodes antérieurs, notamment la manie qui a des effets neurotoxiques (37). Enfin, certains manquements (50 à 60 % des patients) sont liés à des symptômes dépressifs résiduels ou à de mauvais effets thérapeutiques, bien que ce domaine soit encore très controversé. Il ne semble pas y avoir de sous-groupe ou d'indicateur de risque clinique. Cela permet d'identifier des sous-groupes à risque particulièrement élevé (37).

### II.1.4. Biomarqueurs circadiens

Il existe une grande quantité de données pour soutenir les rythmes circadiens anormaux chez les patients sains et à risque atteints de trouble bipolaire.

Ils peuvent représenter des marqueurs potentiellement pertinents pour étudier le mécanisme physiopathologique de la bipolaire. Les biomarqueurs du rythme circadien qui peuvent être le mieux répliqués sont les troubles du sommeil qualitatifs et quantitatifs, les troubles de la sécrétion de mélatonine ou de cortisol et les troubles du cycle veille-sommeil. Certains d'entre eux peuvent être présents aux stades précoces ou précoces de la bipolaire, comme ceux que l'on trouve chez les bébés en bonne santé de parents bipolaires. La contribution des troubles du rythme circadien à la pathogenèse de la bipolaire est déterminée par des associations génétiques, notamment des gènes du rythme circadien tels que CLOCK, TIMELESS et RORA. , GSK3B (37).

### II.1.5. Anomalies immuno-inflammatoires et vulnérabilité aux troubles bipolaires

Ce domaine offre des opportunités très encourageantes pour accroître la compréhension de la pathogenèse du TB. Les preuves les plus solides sont liées à la détection de niveaux élevés de marqueurs immunitaires et/ou inflammatoires, tels que les cytokines circulantes, en particulier l'interleukine 6 et la protéine C réactive pendant la dépression et les épisodes maniaques. Il peut s'agir d'infections acquises à un très jeune âge, notamment pendant la grossesse et la période périnatale, comme l'herpès ou la toxoplasmose. Il existe également de nombreux arguments selon lesquels ces anomalies continuent d'exister avec l'événement principal. Enfin, certains mécanismes, dont le stress oxydatif ou certaines cytokines neurotoxiques, permettent d'expliquer les déficits cognitifs associés au TB. En raison de la

## Chapitre II : Aspect clinique du trouble bipolaire

---

réurrence et de la chronicité, un traitement d'urgence des épisodes émotionnels est nécessaire. Adoptez des méthodes pharmacologiques et psychologiques pour prévenir de nouvelles attaques (37).

### II.2. Signes cliniques

#### II.2.1. La manie

Au cours de la semaine, une personne peut apparaître anormale et souvent dans un état d'euphorie ou d'irritabilité. Si ce changement d'humeur s'accompagne avec d'autres symptômes, la personne est dans une phase maniaque. Pendant la période maniaque les gens sans pas toujours extatique. Très irritable, extrêmement en colère ou présentant un comportement destructeur ou agressif. Tous les symptômes associés à la manie ne sont pas liée aux émotions (38). Il faut connaître au moins trois symptômes avant de diagnostiquer les symptômes suivants :

**Sentiment exagéré de sa propre importance ou idées de grandeur :** une personne se sent invincible ou toute puissante, elle sent qu'elle sait « ce qui gouverne le monde » ou ce qu'il faut faire pour la sauver. Vous pouvez sentir que vous avez une mission spéciale (par exemple, vous croyez que vous êtes envoyé par dieu, ou dieu vous a donné des pouvoirs extraordinaires).

**Besoin réduit de sommeil :** les gens se sentent reposés après quelques heures de sommeil, et certaines personnes ne dorment même pas pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines.

**Logorrhée (bavardage intarissable) :** cette personne parle trop vite, trop fort et plus fort que d'habitude. Il se pourrait qu'elle se mette à raconter des histoires drôles ou à faire des rimes et qu'elle soit irritée si on l'interrompt.

**Flot de pensées incontrôlées :** il est facile pour une personne de perdre la tête et il est difficile de suivre la conversation, car elle est facilement distraite, devient impatiente avec les personnes qui ne peuvent pas suivre, et est constamment en conflit et échoue.

**Hyperactivité :** les bipolaires sont plus sociables et pleins d'énergie. Ils peuvent être efficace au début de la période maniaque, mais à mesure que ses symptômes s'aggravent, elle devient de plus en plus fébrile et se lance dans de plusieurs projets qu'elle finit par abandonner.

**Maniaque de jugement :** une personne ne peut pas se contrôler avant d'agir, et peut se livrer à des activités inhabituelles et dangereuses sans considérer les conséquences.

**Symptômes psychotique :** la personne peut présenter des symptômes liés à une maladie mentale, y compris des idées délirantes. Elle peut également avoir des hallucinations auditives (sons auditifs) (38).



## Chapitre II : Aspect clinique du trouble bipolaire

---

### II.2.2. L'hypomanie

Bien que l'hypomanie ne soit pas aussi grave que la manie, elle peut causer de l'anxiété. Les gens peuvent se sentir heureux et énergique sans avoir de graves problèmes, mais l'hypomanie peut se transformer en épisode maniaque ou en dépression grave, un traitement est donc nécessaire (38).

### II.2.3 L'état mixte

Les épisodes maniaque ou dépressifs ne sont pas toujours nets certains personnes présentent les deux symptômes en même temps. C'est ce qu'on appelle « l'état mixte ». Par conséquent, les personnes dans un état mixte peuvent avoir des pensées offensantes et exprimer leurs pensées très rapidement, ainsi que des pensées suicidaires dans une anxiété intense. L'état mixte est difficile à diagnostiquer et est très stressant pour le patient (38).

### II.2.4. La Dépression

La dépression se manifeste sous de nombreuses formes, et il n'y a généralement pas d'avertissement (38.39). Pour un diagnostic de dépression majeure, les symptômes doivent durer au moins deux semaines, le trouble bipolaire qui cause la dépression présente au moins les cinq symptômes suivant :

**Humeur dépressive :** l'humeur dépressive est très différente de la simple tristesse ; en fait, la plupart des personnes souffrant de dépression disent qu'elles ne peuvent pas tristes ou pleurer, et lorsqu'elles pleurent à nouveau, cela signifie souvent que leur état s'améliorer.

**Perte ou gain de poids :** les personnes souffrant de dépression perdent généralement l'appétit et perdre donc du poids, mais la dépression de certaines personnes s'accompagne d'une augmentation de l'appétit et des envies de glucides et de graisses, ce qui entraîne une prise de poids. De plus, selon le type de dépression, votre métabolisme peut s'accélérer ou ralentir, ce qui peut également entraîner une perte ou une prise de poids.

**Troubles du sommeil :** la dépression est souvent liée à l'insomnie. Beaucoup de personnes souffrent d'insomnie : difficulté à s'endormir, se réveiller au milieu de la nuit ou tôt le matin, et sommeil agité. D'autre dorment trop et dorment plus longtemps que d'habitude. Surtout pendant la journée.

**Apathie ou agitation :** La dépression ralentit généralement les mouvements, la parole et la pensée, certaines personnes ne peuvent pas bouger, parler ou réagir à leur environnement, le

## Chapitre II : Aspect clinique du trouble bipolaire

---

contraire pour d'autres Ils sont très excités, ont du mal à rester immobiles, marchent, deviennent déprimés. L'anxiété s'accompagne généralement d'une anxiété intense.

**Manque d'énergie :** Il est difficile pour les personnes qui ont souffert de dépression d'accomplir les tâches ménagères quotidiennes à la maison ou au travail, et en raison du manque d'énergie et de motivation, ces tâches ménagères prennent plus de temps que d'habitude.

**Incapacité à se concentrer ou à prendre des décisions :** Ces symptômes peuvent rendre une personne si faible qu'elle ne peut même pas effectuer les tâches les plus simples ou prendre des décisions.

**Idées de suicides :** Au cours d'un épisode dépressif, les gens pensent souvent que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue ou mourir, et le risque de mauvais comportement est élevé, il y a de nombreux suicides au stade de la dépression (38.39).

### Autres symptômes des épisodes bipolaires

Au cours d'un épisode de trouble bipolaire, certaines personnes développent un trouble du mouvement appelé « symptômes catatonique». Le problème affecte jusqu'à 25 % des personnes souffrant de dépression et jusqu'à 28 % des personnes souffrant de troubles mixtes ou de manie. Ces symptômes incluent : Ceux-ci incluent une forte excitation physique, des mouvements lents et des mouvements ou des postures inhabituels. Parfois, l'agitation est incontrôlable. Au contraire, l'exercice peut être réduit au point où les gens refusent d'ouvrir la bouche pour parler, manger ou boire, ce qui est évidemment un grave danger ; dans la plupart des cas, le traitement approprié éliminera les symptômes de la catatonie.

Les personnes présentant des symptômes catatoniques peuvent être classées à tort comme schizophrénie, car ces symptômes sont généralement liés à la schizophrénie plutôt qu'au trouble bipolaire (38.39.40).

### II.3. Diagnostic

La caractéristique du trouble bipolaire est des sautes d'humeur périodiques et intenses. Le diagnostic du TB est très diversifié et peut inclure un large éventail de troubles de l'humeur périodiques, qui ont des manifestations cliniques, des étiologies et une pathogenèse différentes. En fait, chaque patient a ses propres symptômes, et dans la plupart des cas, ces symptômes réapparaissent. (34)

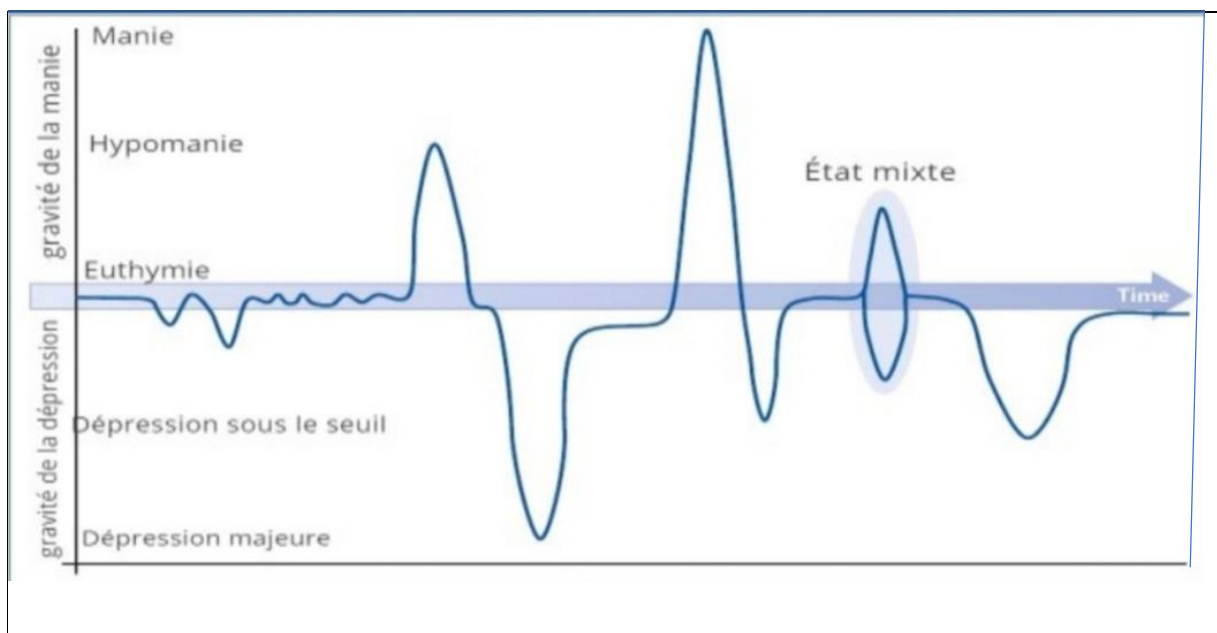
Le diagnostic est basé sur des preuves de manie aiguë et d'épisodes dépressifs (l'hypomanie est une forme plus légère de manie, pas nécessairement liée à un dysfonctionnement). Le trouble bipolaire peut présenter ou non des symptômes (34). Les épisodes psychotiques peuvent être :

## Chapitre II : Aspect clinique du trouble bipolaire

- Hypomaniaques,
- Maniaques sans symptômes psychotiques,
- Maniaques avec des symptômes psychotiques,
- Dépressifs légers ou modérés,
- Dépressifs sévères sans symptômes psychotiques,
- Dépressifs sévères avec des symptômes psychotiques,
- Mixtes sans symptômes psychotiques,
- ou mixtes avec des symptômes psychotiques(41)

Les caractéristiques des accès et leur évolution dans le temps permettent de distinguer différentes formes cliniques.

L'enregistrement des sautes d'humeur sur un tableau de vie peut aider les médecins à surveiller les patients (41) (Fig.1). Selon la gravité, les symptômes enregistrés de manie et d'hypomanie sont supérieurs à l'humeur normale (humeur normale) et les symptômes dépressifs inférieurs(25).



**Figure 01:** Diagramme montre la progression de trouble bipolaire (25).

### II.4. Critères diagnostiques des troubles bipolaires

## Chapitre II : Aspect clinique du trouble bipolaire

---

Pendant la seconde guerre mondiale, de nombreux psychiatres américains ont participé à la sélection et au traitement médical des soldats, ce qui a eu un impact particulièrement important sur les institutions psychiatriques traditionnelles et les points de vue cliniques.

En 1949, l'organisation mondiale de la santé a publié la sixième édition de la Classification internationale des maladies (CIM), qui incluait pour la première fois les troubles mentaux. Le premier manuel diagnostique et statistique (DSMI) publié en 1952 a diagnostiqué 60 pathologies différentes. La deuxième édition (DSMII) publiée en 1968 a suscité de nombreuses controverses et diagnostiqué 145 pathologies différentes. Les deux premières éditions du manuel étaient basées sur la classification des troubles mentaux en deux formes principales, la psychose et la névrose. Ces pathologies sont des formes exagérées de l'état « normal » et des conflits psychologiques internes. (42) Le DSMIII (1980) a subi la transformation telle que nous la connaissons aujourd'hui. Certains sont athées et d'autres sont behavioristes et anti-psychoanalytiques. La maladie mentale est réduite au problème mental de la maladie physique, et elle ne doit plus être distinguée de la maladie physique. En 1987, le DSMIII-R a été publié en tant que version révisée du DSMIII.

Ces catégories ont été renommées, réorganisées et des changements majeurs ont été apportés aux normes. La quatrième édition (DSMIV) a élargi et approfondi le DSMIII et a été publiée en 1994, qui a identifié 410 troubles mentaux. La dernière version de DSMIV utilisée est inférieure. La version révisée de cet article, DSMIV-TR, a été publiée en 2000. DSMV a été publié en mai 2013. Sa publication a fait l'objet de diverses critiques, y compris de controverses. Version française 17 juin 2015 (42).

### II.5. Pronostic des troubles bipolaires et leur impact médico-social

Les TB ont été classés parmi les dix pathologies les plus invalidantes. Ils sont responsables de :

- Actes médico-légaux liés à la désinhibition psycho comportementale survenant au cours de certains épisodes bipolaires.
- Désinsertion, familiale, professionnelle et sociale.
- Taux important de suicide (11 à 19%) : 25 à 60 % des patients bipolaires feront au moins une tentative de suicide dans leur vie, parmi eux, 4 % à 19 % en décèderont.
- Accidents iatrogènes.
- Abus, dépendance à l'alcool et aux substances psychoactives illicites.

## Chapitre II : Aspect clinique du trouble bipolaire

---

- Baisse significative de l'espérance de vie principalement due à des affections cardiovasculaires, par rapport à la population générale (43)

### II.6. Traitement

La réponse au traitement doit être adaptée à l'individu en fonction du contexte clinique, biologique et social. Le choix du traitement médicamenteux dépend de la nature de l'atteinte en cours, ainsi que du type et de l'évolution de la trouble bipolaire, sous plusieurs aspects : contact régulier avec les infirmières, psychothérapie, réinsertion psychosociale, accompagnement social, entraide, etc. Les médicaments peuvent aider les patients à entreprendre un traitement partiel sur la voie du rétablissement en soulageant les symptômes accablants(44). Les recommandations suivantes sont basées sur les directives de pratique de l'American Psychiatric Association(45).

#### II.6.1 Traitement thymorégulateur (ou régulateur de l'humeur)

Traite les crises aiguës (manie et/ou dépression) et prévient les récurrences.

Thymorégulateurs de 1<sup>ère</sup> intention: sel de lithium, valproate de sodium et certains antipsychotiques atypiques (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone).

Thymorégulateurs 2<sup>ème</sup> intention : associations lithium ou valproate de sodium + antipsychotiques atypiques. Formes sévères : électro convulsivothérapie à discuter (42).

#### II.6.2 Traitement de la manie

Première étape : La première option est le lithium, le divalproex ou les antipsychotiques atypiques (tels que l'olanzapine, la rispéridone, la quétiapine, l'aripiprazole, la ziprasidone). La carbamazépine est une alternative. Lorsque les patients sont agités, les benzodiazépines peuvent être utilisées comme adjuvants à court terme. Vous prenez des antidépresseurs, la dose doit être progressivement réduite et arrêtée.

Deuxième étape : Si le patient ne répond pas, utilisez un thymorégulateur (lithium, divalproex ou carbamazépine) ou ajoutez un antipsychotique ou remplacez-le par un antipsychotique (45).

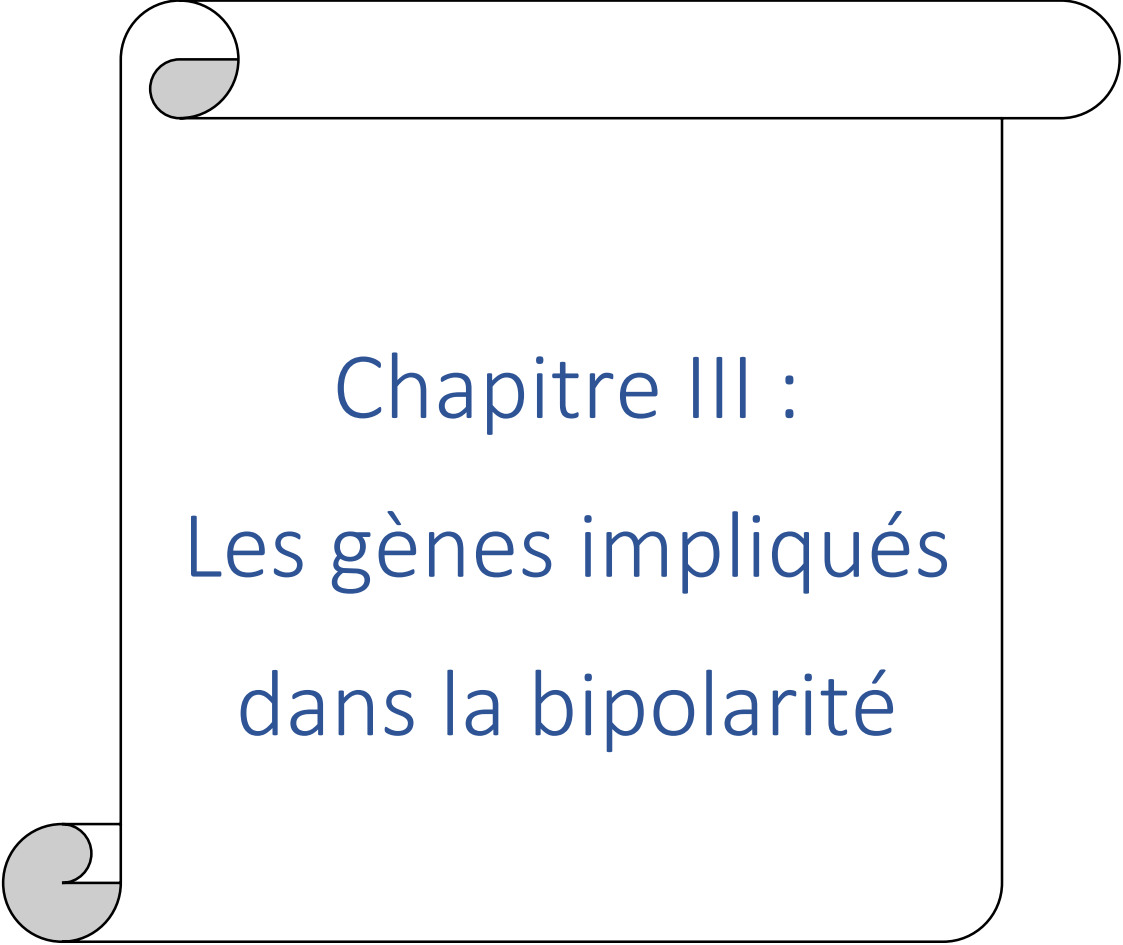
#### II.6.3 Traitement de la dépression

## Chapitre II : Aspect clinique du trouble bipolaire

---

Les caractéristiques d'un épisode dépressif déterminent le comportement à adopter, principalement la nécessité d'une hospitalisation, ce qui est raisonnable en présence de facteurs psychiatriques et/ou de risque suicidaire . A la demande d'un tiers (loi du 27 juin 1990), vous devez entrer dans une installation spéciale. Le séjour à l'hôpital s'accompagne d'une surveillance attentive et continue pour éviter toute tendance de suicide (46). Les lignes directrices actuelles de l'APA pour la gestion des épisodes dépressifs pendant le trouble bipolaire sont les suivantes : induire du lithium ou d'autres régulateurs de l'humeur ; les antidépresseurs doivent être associés à des régulateurs de l'humeur pendant une courte période et le traitement antipsychotique ne doit pas être oublié. Intervention somatiques :

- Lorsque vous êtes excité, anxieux ou insomniaque, veuillez cesser d'utiliser des stimulants tels que le café, le thé, le chocolat ou les sodas contenant de la caféine.
- Si le patient présente de l'insomnie, on peut l'encourager à : éviter les stimulants, baisser la température de la chambre, faire de l'exercice le jour, limiter les siestes, se réveiller tous les jours à la même heure, ne pas se mettre au lit avant d'être somnolent, s'il ne dort pas au bout de 15 minutes il doit sortir du lit et lire quelque chose d'ennuyeux jusqu'à ce qu'il s'endorme en répétant la procédure si nécessaire. L'insomnie étant un facteur aggravant des troubles de l'humeur, il est parfois indiqué d'utiliser des médicaments hypnotiques pendant les épisodes qui pourront généralement être diminués graduellement et cessés quand l'épisode est résorbé.
- Exercice pendant la dépression et repos pendant l'hypomanie.
- Cesser la consommation d'alcool car il est reconnu que même la consommation modérée d'alcool contribue à la persistance des états dépressifs. Il peut également contribuer à la désinhibition, l'anxiété et l'insomnie. Si le patient est incapable de cesser de consommer, recommander les alcooliques anonymes ou des ressources de désintoxication.
- Évitez les médicaments qui peuvent provoquer des sautes d'humeur, et s'ils ne peuvent pas les résoudre par eux-mêmes, veuillez fournir des produits de désintoxication (45).



Chapitre III :  
Les gènes impliqués  
dans la bipolarité

### I / Le gène *maoa* qui code pour la *MONOAMINE OXYDASE A*

Ce gène est localisé sur le chromosome X (Xp11.3). Deux isoenzymes monoamine oxydase (EC 1.4.3.4), *MAOA* et *MAOB*, sont étroitement liées en orientation opposée sur le chromosome X et sont exprimées dans la membrane mitochondriale externe. La *MAOA* et la *MAOB* oxydent les neurotransmetteurs et les amines alimentaires, dont la régulation est importante pour le maintien d'états mentaux normaux. La *MAOA* préfère la sérotonine, la norépinéphrine et la dopamine comme substrats, tandis que la *MAOB* préfère la phényléthylamine. De faibles niveaux d'activité *MAO* et des mutations du gène *MAOA* ont été associés à des comportements violents, criminels ou impulsifs (47).

#### I.1. Structure du gène

Grimsby *et al.* (1991) ont montré que les gènes *MAOA* et *MAOB* s'étendent sur au moins 60 kb, sont constitués de 15 exons et présentent une organisation exon-intron identique. L'exon 12 code pour le site de liaison covalente du *FAD* et est l'exon le plus conservé. Ces résultats, ainsi que l'étroite liaison des gènes sur le chromosome X, suggèrent que *MAOA* et *MAOB* sont issus de la duplication d'un gène ancestral commun (48).

#### I.2. Cartographie

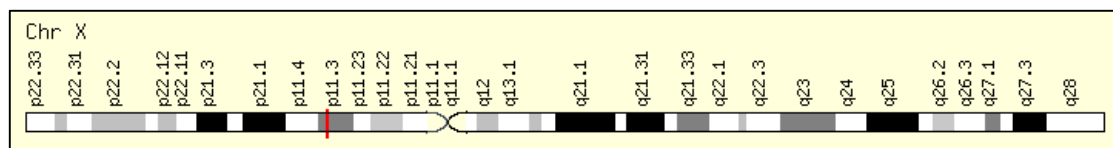
Breakefield *et al.* (1980) ont conclu que la monoamine oxydase A est déterminée par un gène lié à l'X (49). Kochersperger *et al.* (1986) en ont conclu que la *MAOA* et la *MAOB* sont toutes deux codées par des gènes situés sur le chromosome X (50). Breakefield *et al.* (1987) ont utilisé un ADNc bovin pour cribler une bibliothèque d'ADNc provenant du placenta humain, qui exprime uniquement la forme A de la *MAO*. Un clone du gène *MAO* ainsi dérivé a été utilisé pour sonder l'ADN d'un panel d'hybrides de cellules somatiques humain-rongeur, et le gène *MAO* a été localisé sur Xp21-p11. Au moyen d'un RFLP pour ce locus *MAOA*, ils ont estimé sa localisation par rapport à plusieurs autres loci sur Xp. *MAOA* se trouve entre DXS14 et OTC, à environ 29 cM du premier, qui est situé sur Xp11-cen (51). Levy *et al.* (1989) ont localisé *MAOA* sur Xp11.4-p11.23 par hybridation in situ en utilisant une sonde d'ADNc. Ils ont présenté des preuves que cette localisation reflète les positions des gènes pour les formes A et B de l'enzyme. Ils ont cité des travaux indiquant que les fragments de restriction détectés par cette sonde sont supprimés chez certains patients atteints de la maladie de Norrie (310600), confirmant ainsi la localisation de ce trouble (52).



## Chapitre III : Les gènes impliqués dans la bipolarité

En utilisant des hybrides de cellules somatiques, l'hybridation in situ et l'électrophorèse sur gel avec inversion de champ, ainsi que la cartographie des délétions chez un patient atteint de la maladie de Norrie, ils ont conclu que les 2 gènes sont proches l'un de l'autre et proches du locus DXS7 dans Xp11.3 (52).

En caractérisant un YAC de 265 kb contenant les séquences des gènes *MAOA* et *MAOB*, Chen *et al.* (1992) ont localisé ces 2 gènes dans une région d'environ 240 kb et ont montré qu'ils sont disposés en queue à queue, les séquences codantes 3-primées étant séparées d'environ 50 kb (53). (Figure 02)



**Figure 02 :** localisation cytogénétique du gène Maa. (54).

### I.3. Fonction du gène

L'inhibition de la *MAOA* a empêché l'apoptose, et la privation de sérum des cellules du cerveau cortical des souris déficientes en *MAOA* a entraîné une réduction de l'apoptose par rapport aux souris de type sauvage. Ou *et al.* (2006) ont également découvert que *MAOA* et R1 étaient impliqués dans la voie de signalisation proliférative induite par MYC en présence de sérum. En utilisant la surexpression de R1, le petit ARN interférent de R1 et un inhibiteur de *MAOA*, ils ont montré que R1 et *MAOA* agissaient en amont de la cycline D1 (168461) et de E2F1 (189971) dans la voie de la prolifération cellulaire(55).

### I.4. Génétique moléculaire

L'enzyme monoamine oxydase de la *MAOA* est essentielle dans le métabolisme neuronal des transmetteurs catécholamines et indolamines. Les fibroblastes sont les seules cellules provenant de personnes vivantes qui peuvent être utilisées pour évaluer l'activité *MAOA* dans les populations humaines. Le niveau d'activité de la *MAOA* dans les plaquettes et les lymphocytes ne reflète pas nécessairement l'activité de la *MAOA*. Les *MAOA* des lignées à forte et faible activité ne différaient pas en termes d'affinité pour la tryptamine, de stabilité thermique ou de sensibilité à la clorgyline.

### Chapitre III : Les gènes impliqués dans la bipolarité

---

Les études d'association sur le locus *MAOA* ont été motivées par la découverte que les mutations du gène entraînent le phénotype appelé syndrome de Brunner. Il a été proposé qu'une large gamme de variabilité interindividuelle humaine dans les phénotypes comportementaux puisse être associée à une variation nucléotidique au niveau du locus *MAOA*, en particulier étant donné la gamme de variabilité interindividuelle dans le niveau d'activité du produit du gène (56).

Hotamisligil et Breakefield (1991) ont observé 2 substitutions d'un seul pb dans la *MAOA* à partir de cellules présentant une différence de 30 fois dans les activités enzymatiques. Ces 2 substitutions se trouvaient dans la troisième base d'un codon triplet ; bien qu'elles n'aient pas pu affecter la séquence d'acides aminés, elles ont entraîné la présence ou l'absence de sites d'enzymes de restriction (56).

Dans un échantillon de 57 patients bipolaires non apparentés comparés à 59 témoins normaux appariés d'origine ouest-européenne, ils ont trouvé une association faible mais significative qu'ils ont interprétée comme suggérant que les allèles du locus *MAOA* contribuent à la susceptibilité au trouble bipolaire mais ne sont pas un déterminant majeur. La découverte d'une association globale a été reproduite par Kawada *et al.* (1995) chez des patients japonais, bien que les allèles individuels associés à la maladie diffèrent de ceux de l'étude de Lim *et al.* (1994).

Les études d'association sur le locus *MAOA* ont été motivées par la découverte que les mutations du gène entraînent le phénotype appelé syndrome de Brunner. Il a été proposé qu'une large gamme de variabilité interindividuelle humaine dans les phénotypes comportementaux puisse être associée à une variation nucléotidique au niveau du locus *MAOA*, en particulier étant donné la gamme de variabilité interindividuelle dans le niveau d'activité du produit du gène (56).

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase A étant efficaces dans le traitement du trouble panique, le gène *MAOA* est un candidat de choix pour son implication. Deckert *et al.* (1999) ont étudié un nouveau polymorphisme répété dans le promoteur du gène *MAOA* en vue d'une association avec le trouble panique dans deux échantillons indépendants, un échantillon allemand de 80 patients et un échantillon italien de 129 patients. Deux allèles contenant 3 (3R) et 4 répétitions (4R) étaient les plus courants et constituaient plus de 97% des allèles observés. La caractérisation fonctionnelle dans un test de luciférase a démontré que les allèles les plus longs (3,5R, 4R et 5R) étaient plus actifs que l'allèle 3R. Les allèles les plus longs étaient significativement plus fréquents chez 209 femmes des échantillons allemand et italien de

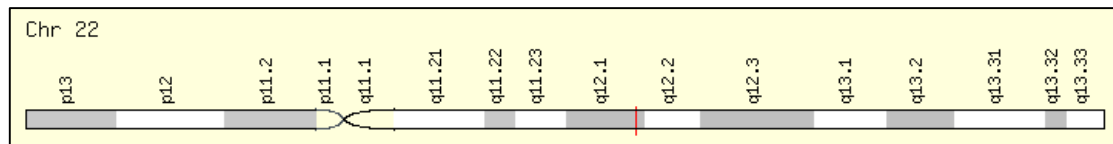
## Chapitre III : Les gènes impliqués dans la bipolarité

patients souffrant de troubles paniques que chez 190 femmes des échantillons de contrôle correspondants ( $P = 0,001$ ) (57).

### II/ Le gène *XBPI* qui code pour la protéine de liaison à la boîte X 1

#### II.1. Localisation et structure du gène

Localisation cytogénétique : 22q12.1( figure 3)



**Figure 03** : localisation cytogénétique du gène *XBPI*. (58)

Dans le cadre de la réponse aux protéines non pliées (UPR), l'ARNm *XBPI* subit un épissage non conventionnel dans le cytoplasme pour générer un ARNm mature codant pour *XBPI*S, un facteur de transcription répondant au stress du réticulum endoplasmique (ER). L'ARNm *XBPI* non épissé code pour *XBPI*U, une protéine qui régule négativement *XBPI*S et met fin à la réponse au stress du RE (59).

La protéine *XBPI* est une protéine de liaison à l'ADN dont la cible est les boîtes X des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II DR-alpha (142860) et DP-beta (142858). L'ADNc du gène *XBPI* s'est hybridé à des espèces d'ARN humain d'environ 2,2 kb et 2,6 kb, qui étaient exprimées à la fois dans les cellules négatives et positives du CMH de classe II(59).

Yoshida *et al.* (2009) ont découvert que les protéines *XBPI*U et *XBPI*S contiennent 261 et 376 acides aminés, respectivement. Les 166 acides aminés N-terminaux des deux protéines sont identiques et contiennent un domaine de liaison à l'ADN et de localisation nucléaire et un domaine de fermeture éclair à leucine. L'extrémité C-terminale de *XBPI*U contient un signal d'exclusion nucléaire (NES) et un domaine de dégradation, tandis que l'extrémité C-terminale de *XBPI*S contient un domaine d'activation transcriptionnelle. Yoshida *et al.* (2006) ont détecté *XBPI*U dans le noyau et le cytoplasme, alors que *XBPI*S a été détecté exclusivement dans le noyau. Une analyse Western blot a détecté *XBPI*U à une masse moléculaire apparente de 29 kD dans les cellules HeLa (59).

#### II.2. Fonction des gènes

### Chapitre III : Les gènes impliqués dans la bipolarité

---

Iwakoshi *et al.* (2003) ont utilisé des analyses RT-PCR et immunoblot pour montrer que l'expression de *Xbp1* chez la souris est contrôlée par IL4 (147780) et que l'expression maximale de l'ARNm épissé, *XBPIs*, nécessite également l'anti-CD40 (109535). La production de *XBPI* nécessite également l'expression d'IgM (IGHM ; 147020). Iwakoshi *et al.* (2003) ont conclu que *XBPIs*, mais pas la forme non épissée, est à la fois nécessaire et responsable de la sécrétion d'IL6, qui favorise la croissance et la survie des plasmocytes, et d'Ig dans les lymphocytes B normaux. Ils ont proposé que l'inhibition de l'expression ou de l'épissage de *XBPI* puisse être une thérapie efficace pour traiter les plasmocytes malins dans le myélome multiple(60).

Sriburi *et al.* (2004) ont montré que l'expression forcée de *XBPIs* induisait la synthèse de phosphatidylcholine, le principal phospholipide de la membrane du RE, dans des fibroblastes de souris. Les cellules surexprimant *XBPIs* présentaient des niveaux élevés de phospholipides membranaires, une augmentation de la surface et du volume du RE brut, et une activité accrue de la voie de la cytidine diphosphocholine de la biosynthèse de la phosphatidylcholine (61).

Le stress du RE induit l'épissage de l'ARNm *XBPI* pour générer l'isoforme *XBPIs* active sur le plan transcriptionnel, et l'expression de *XBPIs* est corrélée à la transcription de la cible *XBPIs* EDEM, un gène majeur répondant au stress du RE. Yoshida *et al.* (2006) ont conclu que l'accumulation de *XBPIU* pendant la récupération d'un stress du système respiratoire interrompt rapidement la transcription des gènes liés au stress du système respiratoire.

Lee *et al.* (2008) ont découvert que le facteur de transcription *XBPI*, un régulateur clé de la réponse aux protéines non pliées, est nécessaire à la fonction non liée de la synthèse normale des acides gras dans le foie. La délétion inductible et sélective de *Xbp1* dans le foie a entraîné une hypocholestérolémie et une hypotriglycémie marquées, secondaires à une diminution de la production de lipides par le foie (62).

Hetz *et al.* (2009) ont découvert que la suppression de *XBPI* dans les cellules neuronales de souris NSC34 augmentait la clairance de la SOD1 humaine mutante et réduisait sa toxicité. À l'aide de cellules NSC34, de modèles de souris SLA et de souris dont la suppression de *XBPI* est spécifique aux motoneurones, Hetz *et al.* (2009) ont montré que l'autophagie associée au lysosome était régulée à la hausse en l'absence de *XBPI* et que l'autophagie élevée augmentait la clairance de la SOD1 mutante (63).

Adolph *et al.* (2013) ont montré que l'altération de la réponse aux protéines non pliées (UPR) ou de la fonction d'autophagie dans les cellules épithéliales intestinales entraîne un engagement compensatoire de l'une et de l'autre, et une iléite transmurale grave et spontanée semblable à la maladie de Crohn si les deux mécanismes sont compromis (64).

## Chapitre III : Les gènes impliqués dans la bipolarité

---

Song *et al.* (2018) ont rapporté que le cancer de l'ovaire induit un stress du réticulum endoplasmique et active le bras IRE1-alpha- *XBPI* de la réponse aux protéines non pliées dans les cellules T pour contrôler leur respiration mitochondriale et leur fonction antitumorale. Dans les cellules T isolées à partir de spécimens prélevés chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, la régulation à la hausse de *XBPI* était associée à une diminution de l'infiltration des cellules T dans les tumeurs et à une réduction de l'expression de l'ARNm de l'IFNG. (65).

Schiattarella *et al.* (2019) ont signalé que le stress métabolique et hypertensif concomitant chez les souris, provoqué par une combinaison de régime alimentaire riche en graisses et d'inhibition de l'oxyde nitrique synthase (NOS) constitutive à l'aide de l'ester méthylique de la N-nitro-L-arginine (L-NAME), récapitule les nombreuses caractéristiques systémiques et cardiovasculaires de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée chez l'homme. Schiattarella *et al.* (2019) ont conclu que la dérégulation de la voie IRE1A- *XBPI* induite par INOS est un mécanisme crucial du dysfonctionnement des cardiomyocytes dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (66).

### II.3. Génétique moléculaire

En utilisant l'analyse de puces à ADN de cellules lymphoblastoïdes dérivées de 2 paires de jumeaux discordants pour le trouble bipolaire, Kakiuchi *et al.* (2003) ont trouvé une expression régulée à la baisse des gènes liés à la réponse au stress ER, y compris *XBPI*, chez les deux jumeaux affectés. Ils ont ensuite découvert qu'un polymorphisme -116C-G dans la région promotrice de *XBPI* était significativement plus fréquent chez les patients japonais (odds ratio = 4,6) et surtransmis à la descendance affectée dans les échantillons de trio de la Bipolar Disorder Genetics Initiative du National Institute of Mental Health. Comme l'allèle -116G abolit le motif de liaison putatif de *XBPI*, Kakiuchi *et al.* (2003) ont émis l'hypothèse que l'activité de rétroaction positive de *XBPI* pourrait être altérée. Leurs résultats indiquent que *XBPI* lui-même influence l'expression de *XBPI* induite par le stress ER et que le changement en -116G compromet la boucle de rétroaction. Ils ont montré que l'activité de transcription dépendante de *XBPI* de l'allèle -116G était inférieure à celle de l'allèle -116C, et que dans les cellules avec l'allèle G, l'induction de l'expression de *XBPI* après un stress ER était nettement réduite. Le valproate, l'un des trois stabilisateurs de l'humeur, a remédié à la réponse altérée en induisant le facteur de transcription activateur-6 (ATF6), le gène en amont de *XBPI*. Des données préliminaires sur un nombre limité de personnes souffrant de troubles bipolaires suggèrent que le polymorphisme -116C-G est associé à la réponse aux stabilisateurs de l'humeur (67).

## Chapitre III : Les gènes impliqués dans la bipolarité

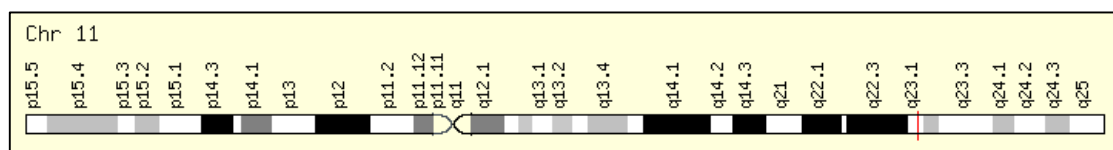
### II.4. Les variants alléliques *XBPI*, -116C-G

Kakiuchi *et al.* (2003) ont utilisé une analyse par puces à ADN de cellules lymphoblastoïdes dérivées de 2 paires de jumeaux japonais discordants pour le trouble bipolaire pour détecter les gènes responsables. Dans une étude portant sur 197 patients japonais non apparentés atteints de trouble bipolaire et 451 témoins, ils ont trouvé une association entre un polymorphisme -116C-G dans la région promotrice de *XBPI* et la susceptibilité au trouble bipolaire (odds ratio = 4,6). Le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes (plus de 65 %) est beaucoup plus élevé que chez les jumeaux dizygotes (plus de 14 %). Les mécanismes possibles de la discordance entre jumeaux monozygotes comprennent les mutations ponctuelles, l'extension des répétitions de triplets, les aberrations chromosomiques, l'altération de l'inactivation du chromosome X et la méthylation aberrante de l'ADN (67).

Dans une étude portant sur 153 patients atteints de trouble bipolaire et 174 témoins dans une population chinoise, Hou *et al.* (2004) n'ont trouvé aucune association significative entre le polymorphisme -116C-G et le trouble bipolaire ( $p = 0,674$  pour le génotype et  $p = 0,436$  pour la fréquence de l'allèle) (68).

### III/ Le gène *ALG9* alpha-1,2-mannosyltransférase (*ALG9*)

Le gène *ALG9* code pour une alpha-1,2-mannosyltransférase qui catalyse 2 étapes de l'oligosaccharide précurseur lié aux lipides (LLO) dans la voie N-liée de la glycosylation. Localisation cytogénétique : 11q23.1 Coordonnées génomiques (GRCh38) : 11:111,776,095-111,871,580 (du NCBI) (fig.4)



**Figure 04:** Localisation cytogénétique du gène *Alg9* Alpha (69).

Baysal *et al.* (2002) ont identifié le gène *DIBD1* alors qu'ils étudiaient les points de rupture d'une translocation chromosomique équilibrée,  $t(9;11)(p24;q23)$ , qui a été identifiée chez 6 membres d'une famille présentant un trouble affectif bipolaire (TABP ; voir 125480) ou une dépression unipolaire récurrente (Baysal *et al.*, 2002 ; Smith *et al.*, 1989). La protéine *DIBD1* prédite de 611 acides aminés est une mannosyltransférase similaire à la protéine *Alg9*

## Chapitre III : Les gènes impliqués dans la bipolarité

---

de *S. cerevisiae* de la voie de N-glycosylation et contient 8 hélices transmembranaires. L'analyse par transfert de Nord a détecté l'expression de DIBD1 dans tous les tissus testés, avec une expression maximale dans le cœur, le foie et le pancréas. Le transcrite le plus abondant était de 2,5 kb, bien que des transcriptions de 0,25-, 5,5- et 7,0 kb aient également été observées. Dans les sous-régions du cerveau, les transcrits de 2,5 et 7,0 kb étaient exprimés de manière ubiquitaire (70.71).

### III.1.Génétique moléculaire

À l'aide d'un polymorphisme intragénique et d'autres marqueurs, Baysal et al. (2002) ont effectué des analyses de liaison et de déséquilibre de liaison dans 2 séries de pedigrees bipolaires du National Institute of Mental Health et n'ont trouvé aucun soutien pour un rôle de DIBD1 dans la susceptibilité à la maladie (70).

#### - Trouble congénital de la glycosylation de type II (GDC II)

Weinstein *et al.* (2005) ont rapporté le cas d'un nourrisson de sexe féminin atteint de GDC II chez qui ils ont identifié l'homozygotie pour une mutation faux-sens dans le gène *ALG9* (Y286C) (72).

Chez 4 membres affectés d'une grande famille saoudienne consanguine atteinte de CDG1L, AlSubhi *et al.* (2016) ont identifié une mutation faux-sens homozygote dans le gène *ALG9* (E359K ; 606941.0004) (73).

Frank *et al.* (2004) ont décrit un nouveau type de trouble congénital de la glycosylation (CDG1L) chez un enfant de sexe féminin. En grandissant, elle a présenté les caractéristiques cliniques suivantes : microcéphalie sévère, hypotonie centrale, crises d'épilepsie, hépatomégalie, retard de développement et asthme bronchique. Ce profil de présentation clinique était compatible avec la GDC, un diagnostic confirmé par une analyse de la transferrine sérique par focalisation isoélectrique. L'échantillon du patient a montré une augmentation de la disialo- et de l'asialo-transferrine, indiquant une CDG I. Les valeurs normales de l'activité phosphomannomutase ont exclu la forme la plus fréquente de CDG, le type Ia. Chez le patient, l'ADNc de l'*ALG9* s'est révélé porteur de la mutation ponctuelle 1567G-A, qui a provoqué le changement d'acide aminé glu523 en lys (E523K) dans la protéine *ALG9*. La mutation a également été détectée au niveau génomique par le séquençage de l'exon 14 du gène *ALG9* du patient (74).

## Chapitre III : Les gènes impliqués dans la bipolarité

Chez un nourrisson de sexe féminin présentant un trouble congénital de la glycosylation de type II (CDG1L), Weinstein *et al.* (2005) ont identifié une homozygotie pour une transition 860A-G dans le gène *ALG9*, entraînant une substitution tyr286 à cys (Y286C). Les parents étaient hétérozygotes pour la mutation (72).

### IV/Facteur neurotrophique dérivé du cerveau (*BDNF*)

Le *BDNF* est un facteur prosurvival induit par les neurones corticaux qui est nécessaire à la survie des neurones striataux dans le cerveau (75). Le gène *BDNF* est localisé sur le chromosome 11 (11p14.1) (fig.5)



**Figure 05 :** Localisation cytogénétique du gène *BDNF* (76).

Pruunsild *et al.*, (2007) ont déterminé que le gène du *BDNF* contient 11 exons et s'étend sur environ 70 kb. Ils ont identifié des sites de début de transcription dans 9 exons, chacun d'entre eux étant associé à un promoteur fonctionnel (77).

Par analyse de délétion d'hybrides de cellules somatiques contenant le chromosome 11 humain avec des points de rupture de délétion ou de translocation, Hanson *et al.* (1992) ont montré que le *BDNF* se situe entre *FSHB* (136530) et *HVBS1* à la limite de 11p13 et 11p14.

En plus du facteur de croissance des nerfs (NGF ; 162030), le *BDNF* a été purifié et il a été démontré *in vivo* qu'il réduisait la quantité de mort cellulaire neuronale naturelle dans certaines parties du système nerveux périphérique (78).

Jones et Reichardt (1990) ont cloné le *BDNF* humain, qui code pour une préprotéine déduite de 247 qui est transformée par protéolyse en une protéine mature de 119 acides aminés. La protéine *BDNF* mature partage 100 % d'identité avec la *Bdnf* porcine mature et 52 % d'identité avec le NGF humain mature. L'analyse par transfert Nord a détecté des transcrits de *BDNF* de 1,6 et 4,0 kb dans toutes les régions du cerveau examinées (79).

#### IV .1. Fonction du gène

Plusieurs travaux ont montré que *BDNF* assure les fonctions suivantes:



### Chapitre III : Les gènes impliqués dans la bipolarité

---

- le *BDNF* est un neuroprotecteur efficace dans les yeux des primates après une lésion du nerf optique.
- le SDF1 (600835) et le *BDNF* sont des agents chimioattractifs pour les cellules granulaires cérébelleuses.
- la huntingtine sauvage (HTT ; 613004) augmente la transcription du *BDNF*. Ils ont montré que cette activité bénéfique de la huntingtine est perdue lorsque la protéine est mutée, ce qui entraîne une diminution de la production de *BDNF* cortical. Cela conduit à un soutien neurotrophique insuffisant pour les neurones striataux, qui meurent alors.
- En visualisant les cellules du granule denté dans des tranches d'hippocampe de souris, Kovalchuk *et al.* (2002) ont identifié des transitoires de calcium provoqués par le *BDNF* dans les dendrites et les épines, mais pas dans les sites présynaptiques.
- l'induction de l'expression de l'exon 3 du *BDNF* est sélectivement activée par l'influx de calcium, spécifiquement dans les neurones (80).
- Dans des cultures cellulaires de neurones sympathiques de rat innervant des myocytes cardiaques, Yang *et al.* (2002) ont montré que le *BDNF* modifiait rapidement (en 15 minutes) les propriétés de libération des neurotransmetteurs des neurones, passant d'une transmission cholinergique excitatrice à une transmission cholinergique inhibitrice en réponse à une stimulation neuronale via le récepteur présynaptique de la neurotrophine p75 (81).
- Martinowich *et al.* (2003) ont signalé que l'augmentation de la synthèse du *BDNF* dans les neurones de souris après dépolarisation est corrélée à une diminution de la méthylation CpG dans la région régulatrice du gène du *BDNF*. De plus, l'augmentation de la transcription du *BDNF* implique la dissociation du complexe de répression MECP2-histone désacétylase-Sin3A de son promoteur (82)
- Coull *et al.* (2005) ont montré que la microglie stimulée par l'ATP provoque un déplacement dépolarisant du potentiel d'inversion anionique dans les neurones de la lamina I de la moelle épinière. Ce décalage inverse la polarité des courants activés par le GABA, comme cela se produit après une lésion des nerfs périphériques. L'application de *BDNF* a reproduit l'altération du potentiel d'inversion anionique. Le blocage de la signalisation entre le *BDNF* et le récepteur TrkB a inversé l'allodynie et la modification du potentiel d'inversion anionique qui suivent à la fois la lésion nerveuse et l'administration de microglies stimulées par l'ATP. La stimulation par l'ATP a provoqué la libération de *BDNF* par les microglies (83).
- Nott *et al.* (2008) ont démontré que le *BDNF* déclenche la synthèse d'oxyde nitrique (NO) et la S-nitrosylation de l'histone désacétylase-2 (HDAC2 ; 605164) dans les neurones, ce qui

## Chapitre III : Les gènes impliqués dans la bipolarité

---

entraîne des modifications des histones et l'activation des gènes. La S-nitrosylation de HDAC2 se produit sur les cys262 et cys274 et n'affecte pas l'activité de la désacétylase (84).

- Le *BDNF* est un médiateur clé de la plasticité synaptique dans de nombreuses zones du cerveau. Chez des rats soumis à un conditionnement de peur auditive, Peters *et al.* (2010) ont constaté que le *BDNF* infusé dans le cortex préfrontal médian infralimbique réduisait la peur conditionnée jusqu'à 48 heures, même en l'absence d'entraînement à l'extinction, ce qui suggère que le BDNF se substitue à l'extinction (85).

### IV .2. Génétique moléculaire

Neves-Pereira *et al.* (2005) ont étudié le gène *BDNF* comme facteur de risque de schizophrénie (181500) dans une population écossaise, comprenant 321 probands avec un diagnostic primaire de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif, 263 probands avec un diagnostic de trouble affectif bipolaire, et 350 témoins. Le polymorphisme val66-to-met a montré une association significative ( $p = 0,005$ ) de la valine (allèle G) avec la schizophrénie mais pas avec le trouble bipolaire. L'analyse des haplotypes du SNP val/met et d'un polymorphisme à répétition dinucléotidique dans la région promotrice a révélé une sous-représentation hautement significative ( $p$  inférieur à 0,00000001) de l'haplotype méthionine (met1) dans la population schizophrène mais pas dans la population bipolaire. Par conséquent, le risque de ce polymorphisme peut dépendre du fond haplotypique sur lequel le variant val/met est porté (86).

#### **Trouble affectif bipolaire**

Geller *et al.* (2004) ont noté que Sklar *et al.* (2002) et Neves-Pereira *et al.* (2002), en utilisant des méthodes basées sur la famille, avaient trouvé que l'allèle val66 était transmis de manière préférentielle à des probands adultes principalement caucasiens atteints de trouble bipolaire (voir 125480). Geller *et al.* (2004) ont signalé que l'allèle val66 était également transmis de manière préférentielle chez les enfants atteints de trouble bipolaire (86.87.88)

Lohoff *et al.* (2005) ont étudié l'allèle val66 du *BDNF* chez 621 patients européens atteints de trouble bipolaire I et ayant des antécédents familiaux positifs de trouble affectif, ainsi que chez 998 témoins européens. La fréquence de l'allèle val66 était significativement plus élevée chez les patients bipolaires I que chez les témoins ( $p = 0,028$  ; OR de 1,22) (89).

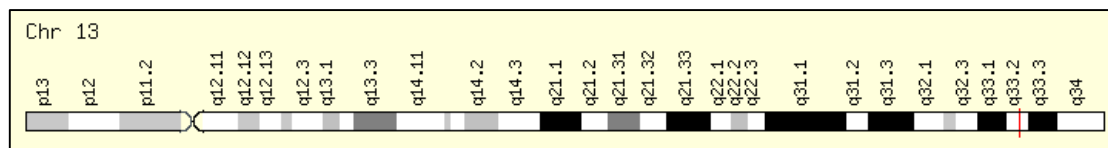
## Chapitre III : Les gènes impliqués dans la bipolarité

Rybakowski *et al.* (2006) ont étudié les performances de 111 patients atteints de troubles bipolaires, 129 patients schizophrènes et 92 témoins sains au test de tri de cartes de Wisconsin dans le contexte du polymorphisme V66M du *BDNF*. Les patients bipolaires avec le génotype val/val ont fait significativement moins d'erreurs de persévération et ont eu plus de catégories correctement complétées et de réponses de niveau conceptuel par rapport aux patients bipolaires avec les génotypes val/met ou met/met. Aucune différence n'a été observée chez les patients schizophrènes ou les témoins (90).

Rosa *et al.* (2006) ont étudié le polymorphisme V66M dans un échantillon de 94 familles nucléaires (94 probands atteints de troubles du spectre de la schizophrénie et 282 membres de la famille). Les résultats ont indiqué que le polymorphisme val66 joue un rôle significatif dans le phénotype de la psychose. Aucune association n'a été trouvée avec les fonctions cognitives préfrontales évaluées par le test de tri de cartes de Wisconsin et le test de traçage de pistes (91).

### V/L'activateur de la *d*-aminoacide oxydase (DAOA)

Le gène qui code pour l'activateur de la *d*-aminoacide oxydase (DAOA) est localisé sur le chromosome 13 (13q33.2) figure (06)



**Figure 06** : localisation cytogénétique du gène *DAOA* (92).

Chumakov *et al.* (2002) se sont concentrés sur la région du chromosome 13q22-q34, qui avait généré des scores de liaison dans certains ensembles de familles touchées par la schizophrénie. Chumakov *et al.* (2002) ont utilisé le clonage positionnel basé sur le déséquilibre de liaison pour identifier les gènes de cette région. Ils ont construit une carte de 191 polymorphismes mononucléotidiques (SNP) sur un segment de 5 Mb de 13q34. L'ADN de 213 patients schizophrènes et de 241 individus normaux du Canada a été génotypé avec cet ensemble de marqueurs. Deux régions de 1 400 et 65 kb contenaient des marqueurs associés à la maladie. Deux marqueurs de la région de 65 kb ont également été associés à la schizophrénie dans un échantillon russe. Deux gènes chevauchants transcrits dans le cerveau, *G72* et *G30*, ont été annotés expérimentalement dans cette région de 65 kb. La RT-PCR a indiqué que les gènes *G72* et *G30* génèrent de nombreuses variantes d'épissage dans diverses parties du cerveau, de la moelle épinière et des testicules. Le cadre de lecture ouvert le plus long de *G72*, que les auteurs ont appelé *LG72*, est codé par des transcrits détectés dans l'amygdale, le noyau caudé, la moelle épinière et le testicule. La protéine *LG72* contient 153 acides aminés.

## Chapitre III : Les gènes impliqués dans la bipolarité

---

Chumakov *et al.* (2002) ont déterminé que la protéine G72 évolue rapidement chez les primates, qu'elle est localisée au réticulum endoplasmique/Golgi dans les cellules transfectées, qu'elle est capable de former des multimères et qu'elle se lie spécifiquement aux glucides (93).

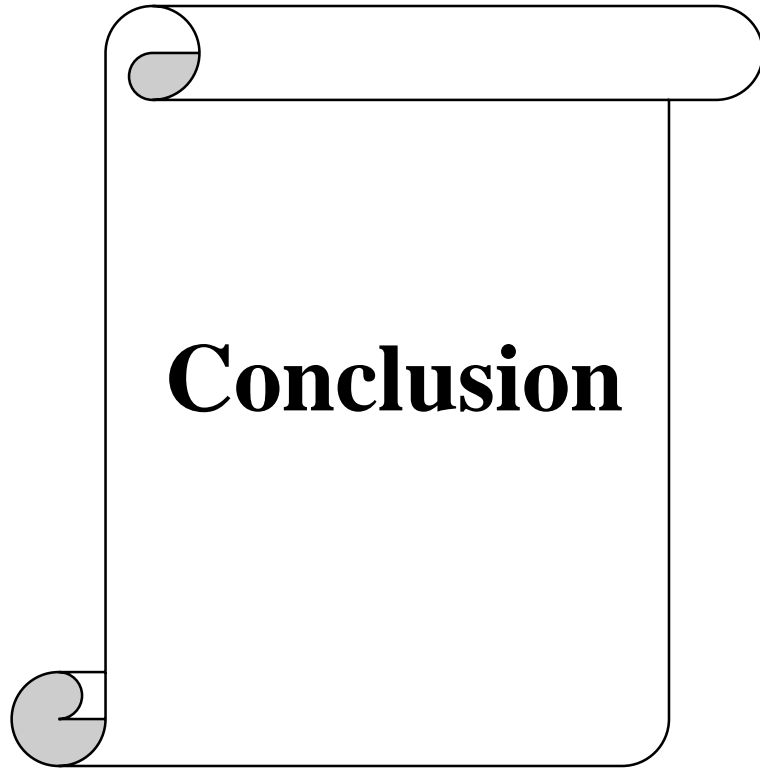
### V.1. Fonction du gène

Chumakov *et al.* (2002) ont cartographié le gène G72 sur le chromosome 13q34, il s'étend sur 29 kb. G72 et G30 se chevauchent sur des brins chromosomiques complémentaires et sont donc transcrits dans des directions opposées (93).

La DAO est exprimée dans le cerveau humain, où elle oxyde la D-sérine, un puissant activateur du récepteur du glutamate de type N-méthyl-D-aspartate. L'interaction entre G72 et le DAO a été confirmée *in vitro* et a entraîné l'activation du DAO. On a constaté que quatre marqueurs SNP du DAO étaient associés à la schizophrénie dans les mêmes échantillons cas/témoins canadiens qui ont conduit à l'identification du G72. Plusieurs auteurs ont conclu que l'association de DAO et de G72 avec la schizophrénie, ainsi que l'activation de l'activité de DAO par un produit protéique G72, indique l'implication de cette voie de régulation du récepteur N-méthyl-D-aspartate dans la schizophrénie (93).

### V.2. Génétique moléculaire

Par méta-analyse des études de liaison à l'échelle du génome, Badner et Gershon (2002) ont identifié 2 régions chromosomiques, 13q32-q33 et 22q11, qui confèrent une susceptibilité au trouble bipolaire. Dans cette analyse, les 2 mêmes régions étaient significativement liées à la schizophrénie (94). Hattori *et al.* (2003) ont étudié 2 séries de pedigrees présentant un trouble bipolaire. Dans une série, la liaison avait été précédemment rapportée à 13q32-q33. Ils ont effectué des tests de transmission/déséquilibre et une analyse des haplotypes. Bien qu'aucune association statistiquement significative n'ait été détectée pour les SNP individuels, le même haplotype était systématiquement surtransmis dans les deux séries. Ces données suggèrent qu'une variante de susceptibilité à la maladie bipolaire existe à proximité des gènes G72/G30. Avec le rapport précédent, il s'agit de la première démonstration d'un ou de plusieurs nouveaux gènes découverts par une approche positionnelle et associés indépendamment à la fois à la maladie bipolaire et à la schizophrénie (95).



**Conclusion**

## Conclusion

---

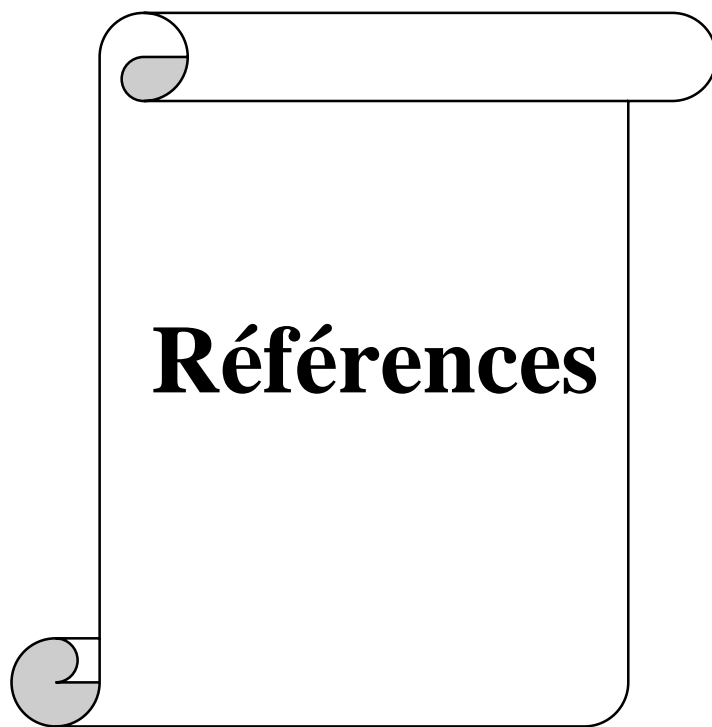
Le trouble bipolaire est une pathologie fréquente qui affecte la vie entière des sujets atteints. Il est marqué par la récurrence d'épisodes maniaques ou hypomaniaques. Sa gravité tient à la récurrence des épisodes aigus, au risque de suicide important mais aussi à d'autres complications intra ou extra-personnelles.

La maladie débute presque toujours entre 15 et 35 ans avec une prévalence varie en moyenne de 0,5 % à 1 % par an et de 1 % à 2 % tout au long de la vie. . En 2004, on estime que 29,5 millions de personnes dans le monde étaient touchées par le TB. Les symptômes thymiques les plus fréquents sont l'irritabilité et la tristesse. Ils peuvent également prendre la forme d'un émoussement affectif qui peut aller jusqu'à l'anesthésie affective, mais qui peut également prendre les aspects d'une hyperréactivité émotionnelle dans certaines dépressions bipolaires.

Le pronostic de la bipolarité a été transformé par l'apparition des traitements, en particulier les sels de lithium. Typiquement les sels de lithium ont un effet à la fois antimaniaque et préventif des rechutes dans la bipolarité de type I, et une efficacité moindre dans les autres sous-types. Parmi les différents sous-types de bipolarité, le phénotype le plus fréquent est la bipolarité de type II, mais il existe par ailleurs un large spectre de troubles dont la très grande variété et le caractère masqué des symptômes retarde très souvent l'heure du diagnostic.

Il a été montré que cette maladie est souvent liée à des détérioration progressive des troubles neurophysiologiques, y compris des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux et développementaux. Actuellement les recherches génétique sont plus que requises afin d'identifier les gènes augmentent la susceptibilité au trouble bipolaire précoce et dans la compréhension des schémas héréditaires complexes. La prise en compte des facteurs environnementaux ou développementaux est une autre dimension importante du développement de la recherche en psychiatrie génétique.

A la lumière de ce travail de recherche réalisé et des informations recueillies, nous soulignons qu'il est important de réaliser dans l'avenir une étude génétique moléculaire dans le but d'analyser les gènes et d'identifier les différentes mutations pouvant avoir un rôle dans l'apparition de cette maladie. Une enquête épidémiologique est cruciale afin de fournir des données sur ce trouble dans notre pays. La mise en évidence de différents facteurs de risque associés à l'apparition du trouble bipolaire est un point aussi non négligeable.



# Références

## Références

---

### Référence

1. Lopez AD, Murray CCJL. The global burden of disease, 1990–2020. . *Nature Medicine*. 1998 4(11):1241-3.
2. Scarcelli K, LV H. Bipolar and Substance Abuse: . *The Dual-Diagnosis Client* 2017; *J Health Educ Res Dev*(5):228.
3. Kessler R. *Comorbidité* Amsterdam, NY. Elsevier Science Ltd. 2001.
4. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers J, Knottneru J. L'impact marginal des facteurs psychosociaux sur la multi morbidité : résultats d'une étude cas-témoins exploratoire imbriquée. *Sciences sociales et médecine*. 2000;50:1679-93.
5. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers J, F. , Roos S, Knottnerus J, A. . La multi morbidité en médecine générale : prévalence, incidence et déterminants des maladies chroniques et récidivantes concomitantes. *Clin Epidemiol*. 1998;51:367-75.
6. van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus J. Problèmes dans la détermination des taux d'occurrence de la multi morbidité *Clinical Epidemiology*. 2001;54:675-79.
7. Britt H, Harrison C, Miller G, Knox S. Prévalence et les modèles de multi morbidité en Australie. *médical de l'Australie*. 2008;189:72-7.
8. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Vanasse A, Lapointe L. Prévalence de la multi morbidité chez les adultes vus en pratique familiale. *Annales de médecine familiale*. 2005;3(223).
9. Fortin M, Hudon C, Bayliss E, Soubhi H, Lapointe L. Prendre soin de son corps et de son âme : l'importance de reconnaître et de gérer la détresse psychologique chez les personnes atteintes de multi morbidité. *international de psychiatrie en médecine*. 2007;37:1-9.
10. Holden L, Scuffham P, A. , Hilton M, Muspratt A, Ng S, K. , Whiteford H, A. Patterns of multimorbidity in working Australians. *Popul Health Metr*. 2011;9(1):15.
11. Valderas J, M., Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity : implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med*. 2009;7(4):357-63.
12. Wallace E, Salisbury C, Guthrie B, Lewis C, Fahey T, Smith S. Managing patients with multimorbidity in primary care *BMJ*. 2015;350:176.
13. Services USDoHH. Multiple chronic conditions : a strategic framework. *Optimum health and quality of life for individuals with multiple chronic conditions* Washington. 2010.
14. Palmer K, Marengoni A, Forjaz M, J., Jureviciene E, Laatikainen T, Mammarella F, et al. Multimorbidity care model : Recommendations from the consensus meeting of the Joint Action



## Références

---

- on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle. *Health Policy*. 2017.
15. Wang H, H. , Wang J, J. , Wong S, Y., Wong M, C. , Li F, J. , Wang P, X. , et al. Epidemiology of multimorbidity in China and implications for the healthcare system : cross-sectional Survey among 162,464 Community household residents in southern China. *BMC Med*. 2014;12:188.
  16. Valderas J, M., Mercer S, W., Fortin M. Research on patients with multiple health conditions : different constructs, different views, one voice. . *Comorb*. 2011.
  17. Boyd J, H., Burke J, D, Jr., Gruenberg E, Holzer C, E., Rae D, S., George L, K, et al. Exclusion criteria of DSM-III. A study of co-occurrence of hierarchy-free syndromes. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41(10):983-
  18. Regier D, A., Farmer M, E., Rae D, S., Locke B, Z., Keith S, J., Judd L, L., et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *AMA*. 1990;264:2511–8.
  19. Lasser K, Boyd J, W., Woolhandler S, Himmelstein D, U., McCormick D, Bor D, H. . Smoking and mental illness : A population-based prevalence study. *AMA*. 2000;284:2606-1.
  20. Charlson F, J., Moran A, E., Freedman G, Norman R, E., Stapelberg N, J., Baxter A, J., et al. The contribution of major depression to the global burden of ischemic heart disease : a comparative risk assessment. *BMC Med*. 2013;13:250.
  21. Batelaan N, M., Seldenrijk A, Bot M, van Balkom A, J., Penninx B, W. . Anxiety and new onset of cardiovascular disease : critical review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016;208(3):223-31.
  22. Catalá-López F, Suárez-Pinilla M, Suárez-Pinilla P, Valderas J, M., Gómez-Beneyto M, Martínez S, et al. Inverse and direct cancer comorbidity in people with central nervous system disorders : a metaanalysis of cancer incidence in 577,013 participants of 50 observational studies. *Psychother Psychosom*. 2014;83(2):89-105.
  23. Catalá-López F, Hutton B, Driver J, A., Page M, J., Ridao M, Valderas J, M., et al. Cancer and central nervous system disorders : protocol for an umbrella review of systematic reviews and updated meta-analyses of observational studies. *Syst Rev*. 2017;6:69.
  24. Barnett K, Mercer S, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education cross-sectional study *Lancet*. 2012;380(9836):37-43.
  25. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *The Lancet*,. 2016;387(10027):1561-72.

## Références

---

26. Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, Neves FS, Reis HJ, Bauer ME, et al. Increased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with long-term bipolar disorder. *Neuroscience Letters*. 2010;475(2):95-8.
27. Marneros A., & Angst J. (2000). Bipolar disorders : roots and evolution. In Marneros A., & Angst J. (Eds.) *Bipolar disorders : 100 years after manic-depressive insanity*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, pp. 1–35.
28. Azorin J.M. (2008). Des troubles psychotiques aux troubles bipolaires. *L'Encéphale*, 34(suppl. 4), 127–137.
29. Angst J. (2002). Historical aspects of the dichotomy between manic-depressive disorders and schizophrenia. *Schizophrenia research*, 57, 5–14.
30. Miller TH. Bipolar Disorder. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2016;43(2):269-84.
31. Frédéric Rouillon. *Épidémiologie des troubles bipolaires*. L'Information psychiatrique 2005.
32. Miller S, DO, B., , Ketter TA. The prevalence and burden of bipolar depression. *Journal of Affective Disorders*. 2014;169(S3-S11.).
33. Goodwin GM. Bipolar disorder. *Medicine*. 2016;44(11):661-3.
34. Henry C, C G. *Maladie maniaco-dépressive ou troubles bipolaires*. . Encyclopédie Orphanet., 2004.
35. Steelman BC. Bipolar II Disorder Case Study. *Archives of Psychiatric Nursing*. 2018.
36. Kizilkurt OK, Gulec MY, Giynas FE, & Gulec H. Effects of personality functioning on the global functioning of patients with bipolar disorder I. *Psychiatry Research*. 2018;266( 309-316).
37. Bellivier F. Physiopathologie du trouble bipolaire. *La Lettre du Pharmacologue*. 2014;28(3).
38. [www.info-depression.fr](http://www.info-depression.fr)
39. Bipolar Network News [www.bipolarnews.org](http://www.bipolarnews.org)
40. Canadian Network for Mood and Anxiety treatments (CANMAT) [www.canmat.org](http://www.canmat.org)
41. Joëlle Favre-Bonté, Ceccin M, Layouni J. *Troubles bipolaires : repérage et diagnostic en premier recours*. Haute Autorité de Santé 2014.
42. wikipedia. Available from:
43. Jaafari N. *Diagnostic et pronostic des troubles bipolaires et leur impact médico-social*. Service Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie et de Psychologie Médicale et Unité de recherche clinique intersectorielle à vocation régionale du [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Manuel\\_diagnostique\\_et\\_statistique\\_des\\_troubles\\_mentaux &oldid=136908625](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Manuel_diagnostique_et_statistique_des_troubles_mentaux&oldid=136908625) CHL.2015

## Références

---

44. Valleur M, Loubières C. Troubles addictifs: Psycom
45. Ngô, TL, Provencher MD, Goulet J, Chaloult L. GUIDE DE PRATIQUE POUR LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT DU TROUBLE BIPOLAIRE. 2015.
46. Henry C, Gay C. Maladie maniaco-dépressive ou troubles bipolaires. Encyclopédie Orphanet,. 2004.
47. Chen, , K., Holschneider, D. P., Wu, W., Rebrin, I., Shih, J. C. A spontaneous point mutation produces monoamine oxidase A/B knock-out mice with greatly elevated monoamines and anxiety-like behavior. *J. Biol. Chem.* 279: 39645-39652, 2004.
48. Grimsby, J., Chen, K., Wang, L.-J., Lan, N. C., Shih, J. C. Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon-intron organization. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 88: 3637-3641, 1991
49. Breakefield, X. O., Pintar, J. E., Cawthon, R. M., Barbosa, J., Hawkins, M., Jr., Castiglione, C., Haseltine, F., Francke, U. Biochemical and genetic studies of human monoamine oxidase. (Abstract) *Am. J. Hum. Genet.* 32: 36A only, 1980.
50. Kochersperger, L. M., Parker, E. L., Siciliano, M., Darlington, G. J., Denney, R. M. Assignment of genes for human monoamine oxidases A and B to the X chromosome. *J. Neurosci. Res.* 16: 601-616, 1986.
51. Breakefield, X. O., Ozelius, L., Hsu, Y. P., Powell, J., Utterback, M., Gusella, J. F., Bruns, G. A. Gene for A form of human monoamine oxidase (MAOA) maps to Xp21-Xp11. (Abstract) *Am. J. Hum. Genet.* 41: A209 only, 1987.
52. Levy, E. R., Powell, J. F., Buckle, V. J., Hsu, Y.-P. P., Breakefield, X. O., Craig, I. W. Localization of human monoamine oxidase to Xp11.23-11.4 by in situ hybridization: implications for Norrie disease. *Genomics* 5: 368-370, 1989.
53. Chen, , Z.-Y., Powell, J. F., Hsu, Y.-P. P., Breakefield, X. O., Craig, I. W. Organization of the human monoamine oxidase genes and long-range physical mapping around them. *Genomics* 14: 75-82, 1992.
54. MAOA Gene (Protein Coding) MonoamineOxidase A. [genecards.org](https://www.genecards.org). [consulté le 01/09/2021]. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=Maoa>
55. Ou, X.-M., Chen, K., Shih, J. C. Monoamine oxidase A and repressor R1 are involved in apoptotic signaling pathway. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 103: 10923-10928, 2006.
56. Hotamisligil, G. S., Breakefield, X. O. Human monoamine oxidase A gene determines levels of enzyme activity. *Am. J. Hum. Genet.* 49: 383-392, 1991.
57. Deckert, J., Catalano, M., Syagailo, Y. V., Bosi, M., Okladnova, O., Di Bella, D., Nothen, M. M., Maffei, P., Franke, P., Fritze, J., Maier, W., Propping, P., Beckmann, H., Bellodi, L., Lesch, K.-P. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum. Molec. Genet.* 8: 621-624, 1999.

## Références

---

58. XBP1 Gene (Protein Coding)X-Box Binding Protein 1. Genecards.org. [consulté le 05/09/2021]. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=XBP1>
59. Yoshida, H., Oku, M., Suzuki, M., Mori, K. pXBP1(U) encoded in XBP1 pre-mRNA negatively regulates unfolded protein response activator pXBP1(S) in mammalian ER stress response. *J. Cell Biol.* 172: 565-575, 2006.
60. Iwakoshi, N. N., Lee, A.-H., Vallabhajosyula, P., Otipoby, K. L., Rajewsky, K., Glimcher, L. H. Plasma cell differentiation and the unfolded protein response intersect at the transcription factor XBP-1. *Nature Immun.* 4: 321-329, 2003.
61. Sriburi, R., Jackowski, S., Mori, K., Brewer, J. W. XBP1: a link between the unfolded protein response, lipid biosynthesis, and biogenesis of the endoplasmic reticulum. *J. Cell Biol.* 167: 35-41, 2004.
62. Lee, A.-H., Scapa, E. F., Cohen, D. E., Glimcher, L. H. Regulation of hepatic lipogenesis by the transcription factor XBP1. *Science* 320: 1492-1496, 2008.
63. Hetz, C., Thielen, P., Matus, S., Nassif, M., Court, F., Kiffin, R., Martinez, G., Cuervo, A. M., Brown, R. H., Glimcher, L. H. XBP-1 deficiency in the nervous system protects against amyotrophic lateral sclerosis by increasing autophagy. *Genes Dev.* 23: 2294-2306, 2009.
64. Adolph, Adolph, T. E., Tomczak, M. F., Niederreiter, L., Ko, H.-J., Bock, J., Martinez-Naves, E., Glickman, J. N., Tschurtschenthaler, M., Hartwig, J., Hosomi, S., Flak, M. B., Cusick, J. L., and 14 others. Paneth cells as a site of origin for intestinal inflammation. *Nature* 503: 272-276, 2013.
65. Song, M., Sandoval, T. A., Chae, C. S., Chopra, S., Tan, C., Rutkowski, M. R., Raundhal, M., Chaurio, R. A., Payne, K. K., Konrad, C., Bettigole, S. E., Shin, H. R., and 13 others. IRE1-alpha-XBP1 controls T cell function in ovarian cancer by regulating mitochondrial activity. *Nature* 562: 423-428, 2018.
66. Schiattarella, G. G., Altamirano, F., Tong, D., French, K. M., Villalobos, E., Kim, S. Y., Luo, X., Jiang, N., May, H. I., Wang, Z. V., Hill, T. M., Mammen, P. P. A., Huang, J., Lee, D. I., Hahn, V. S., Sharma, K., Kass, D. A., Lavandero, S., Gillette, T. G., Hill, J. A. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction. *Nature* 568: 351-356, 2019.
67. Kakiuchi, C., Iwamoto, K., Ishiwata, M., Bundo, M., Kasahara, T., Kusumi, I., Tsujita, T., Okazaki, Y., Nanko, S., Kunugi, H., Sasaki, T., Kato, T. Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder. *Nature Genet.* 35: 171-175, 2003.
68. Hou, S.-J., Yen, F.-C., Cheng, C.-Y., Tsai, S.-J., Hong, C.-J. X-box binding protein 1 (XBP1) C-116G polymorphisms in bipolar disorders and age of onset. *Neurosci. Lett.* 367: 232-234, 2004.
69. ALG9 Gene (Protein Coding)ALG9Alpha-1,2-Mannosyltransferase . Gene ards.org . [Consulté le 06/09/2021]. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ALG9>.

## Références

---

70. Baysal, B. E., Willett-Brozick, J. E., Badner, J. A., Corona, W., Ferrell, R. E., Nimgaonkar, V. L., Detera-Wadleigh, S. D. A mannosyltransferase gene at 11q23 is disrupted by a translocation breakpoint that co-segregates with bipolar affective disorder in a small family. *Neurogenetics* 4: 43-53, 2002.
71. Smith, M., Wasmuth, J., McPherson, J. D., Wagner, C., Grandy, D., Civelli, O., Potkin, S., Litt, M. Cosegregation of an 11q22.3-9p22 translocation with affective disorder: proximity of the dopamine D2 receptor gene relative to the translocation breakpoint. (Abstract) *Am. J. Hum. Genet.* 45 (suppl.): A220 only, 1989.
72. Weinstein, M., Schollen, E., Matthijs, G., Neupert, C., Hennet, T., Grubenmann, C. E., Frank, C. G., Aebi, M., Clarke, J. T. R., Griffiths, A., Seargeant, L., Poplawski, N. CDG-IL: an infant with a novel mutation in the ALG9 gene and additional phenotypic features. *Am. J. Med. Genet.* 136A: 194-197, 2005.
73. ALSubhi, S., AlHashem, A., AlAzami, A., Tlili, K., AlShahwan, S., Lefeber, D., Alkuraya, F. S., Tabarki, B. Further delineation of the ALG9-CDG phenotype. *JIMD Rep.* 27: 107-112, 2016.
74. Frank, C. G., Grubenmann, C. E., Eyaid, W., Berger, E. G., Aebi, M., Hennet, T. Identification and functional analysis of a defect in the human ALG9 gene: definition of congenital disorder of glycosylation type IL. *Am. J. Hum. Genet.* 75: 146-150, 2004.
75. Zuccato, C., Ciammola, A., Rigamonti, D., Leavitt, B. R., Goffredo, D., Conti, L., MacDonald, M. E., Friedlander, R. M., Silani, V., Hayden, M. R., Timmusk, T., Sipione, S., Cattaneo, E. Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science* 293: 493-498, 2001.
76. Pruunsild, P., Kazantseva, A., Aid, T., Palm, K., Timmusk, T. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics* 90: 397-406, 2007.
77. BDNF Gene (Protein Coding)Brain Derived Neurotrophic Factor . [genecards.org](https://www.genecards.org) . [ Consulté le 04/09/2021]. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=bdnf>
78. Hofer, M. M., Barde, Y.-A. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death in vivo. *Nature* 331: 261-262, 1988.
79. Jones, K. R., Reichardt, L. F. Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 87: 8060-8064, 1990.
80. Kovalchuk, Y., Hanse, E., Kafitz, K. W., Konnerth, A. Postsynaptic induction of BDNF-mediated long-term potentiation. *Science* 295: 1729-1734, 2002.
81. Yang, B., Slonimsky, J. D., Birren, S. J. A rapid switch in sympathetic neurotransmitter release properties mediated by the p75 receptor. *Nature Neurosci.* 5: 539-545, 2002.

## Références

---

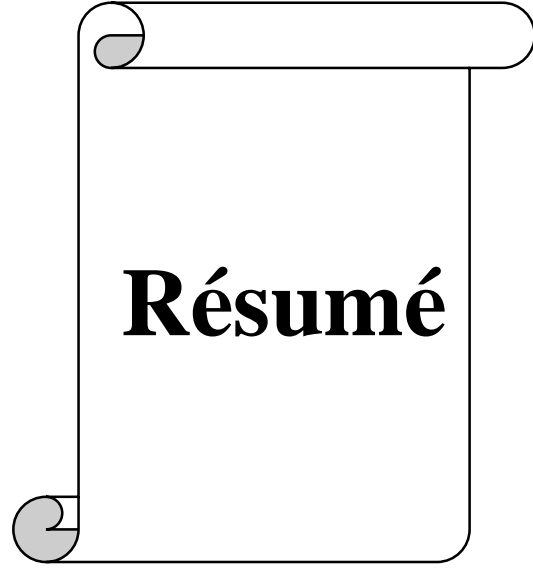
82. Martinowich, K., Hattori, D., Wu, H., Fouse, S., He, F., Hu, Y., Fan, G., Sun, Y. E. DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent *Bdnf* gene regulation. *Science* 302: 890-893, 2003.
83. Coull, J. A. M., Beggs, S., Boudreau, D., Boivin, D., Tsuda, M., Inoue, K., Gravel, C., Salter, M. W., De Koninck, Y. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 438: 1017-1021, 2005.
84. Nott, A., Watson, P. M., Robinson, J. D., Crepaldi, L., Riccio, A. S-nitrosylation of histone deacetylase 2 induces chromatin remodelling in neurons. *Nature* 455: 411-415, 2008.
85. Peters, J., Dieppa-Perea, L. M., Melendez, L. M., Quirk, G. J. Induction of fear extinction with hippocampal-infralimbic BDNF. *Science* 328: 1288-1290, 2010.
86. Neves-Pereira, M., Cheung, J. K., Pasdar, A., Zhang, F., Breen, G., Yates, P., Sinclair, M., Crombie, C., Walker, N., St Clair, D. M. BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population. *Molec. Psychiat.* 10: 208-212, 2005.
87. Geller, B., Badner, J. A., Tillman, R., Christian, S. L., Bolhofner, K., Cook, E. H., Jr. Linkage disequilibrium of the brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism in children with prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am. J. Psychiat.* 161: 1698-1700, 2004.
88. Sklar, P., Gabriel, S. B., McInnis, M. G., Bennett, P., Lim, Y.-M., Tsan, G., Schaffner, S., Kirov, G., Jones, I., Owen, M., Craddock, N., DePaulo, J. R., Lander, E. S. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Molec. Psychiat.* 7: 579-593, 2002.
89. Lohoff, F. W., Sander, T., Ferraro, T. N., Dahl, J. P., Gallinat, J., Berrettini, W. H. Confirmation of association between the val66-to-met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and bipolar I disorder. *Am. J. Med. Genet.* 139B: 51-53, 2005.
90. Rybakowski, J., Borkowska, A., Skibinska, M., Hauser, J. Illness-specific association of val66met BDNF polymorphism with performance on Wisconsin Card Sorting Test in bipolar disorder. (Letter) *Molec. Psychiat.* 11: 122-124, 2006.
91. Rosa, A., Cuesta, M. J., Fatjo-Vilas, M., Peralta, V., Zarzuela, A., Fananas, L. The val66-to-met polymorphisms of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with risk for psychosis: evidence from a family-based association study. *Am. J. Med. Genet.* 141B: 135-138, 2006.
92. DAOA Gene (Protein Coding)D-Amino Acid Oxidase Activator . Genecards.org . [Consulté le 08/09/2021] <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DAOA&keywords=Daoa>.
93. Chumakov, I., Blumenfeld, M., Guerassimenko, O., Cavarec, L., Palicio, M., Abderrahim, H., Bougueleret, L., Barry, C., Tanaka, H., La Rosa, P., Puech, A., Tahri, N., and 51 others.

## Références

---

Genetic and physiological data implicating the new human gene *G72* and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 99: 13675-13680, 2002. Note: Erratum: *Proc. Nat. Acad. Sci.* 99: 17221 only, 2002.

94. Badner, . A., Gershon, E. S. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Molec. Psychiat.* 7: 405-411, 2002.
95. Hattori, E., Liu, C., Badner, J. A., Bonner, T. I., Christian, S. L., Maheshwari, M., Detera-Wadleigh, S. D., Gibbs, R. A., Gershon, E. S. Polymorphisms at the *G72/G30* gene locus, on 13q33, are associated with bipolar disorder in two independent pedigree series. *Am. J. Hum. Genet.* 72: 1131-1140, 2003.



# **Résumé**



### Résumé

Le trouble bipolaire est un maladie mentale le plus courante grave chronique et invalident qui affectent la vie et la fonction de million de personnes dans le monde , qui nécessite une prise en charge médicale et psychologique adéquate , il existe plusieurs types de trouble bipolaire. Il n'existe pas une prévention contre les troubles de la bipolarité et la maladie ne peut être diagnostiquées qu'avec l'apparition des symptômes .

Le trouble bipolaire peut également être héréditaire c'est - à - dire se transmettre par les gènes qui affecte l'humeur et l'état psychologique des individus , ce qui peut conduire à des suicides .

Ce trouble est qualifiée comme une pathologie neurologique complexe, due à la fois à plusieurs mutations géniques et à des facteurs environnementaux.

**Mot clé:** trouble bipolaire, maladies neurologiques, gène *maoa*, gène *XBPI*

#### Abstract

Bipolar disorder is the most common serious chronic and disabling mental illness that affects the life and function of millions of people around the world, which requires adequate medical and psychological management, there are several types of bipolar disorder. There is no prevention for bipolar disorder and the disease can only be diagnosed when symptoms appear.

Bipolar disorder can also be inherited, that is, transmitted through genes that affect the mood and psychological state of individuals, which can lead to suicides.

This disorder is qualified as a complex neurological pathology, due both to several gene mutations and to environmental factors.

**Keyword:** bipolar disorder, neurological diseases, *maoa* gene, *XBPI* gene

#### المخلص

الاضطراب ثنائي القطب هو أكثر الأمراض العقلية المزمنة والمعيقة شيوعًا التي تؤثر على حياة وأداء الملايين من الناس حول العالم وتتطلب عيًّا طبيًّا ونفسيًّا مناسبًا ، وأنواعًا من الاضطراب ثنائي القطب.

لا يوجد وقاية من الاضطراب ثنائي القطب ولا يمكن اكتشاف المرض إلا عند ظهور الأعراض.

يمكن أن يكون الاضطراب ثنائي القطب أيضًا وراثيًا ، أي ينتقل عن طريق الجينات التي تسبب الحالة المزاجية والنفسية للأفراد ، مما يؤدي إلى حالات الانتحار.

هذا الاضطراب هو مرض عصبي معقد يسببه العديد من الطفرات الجينية والعوامل البيئية.

**الكلمات المفتاحية:**

جين *XBPI*، جين *MAOA*، الاضطراب ثنائي القطب، الأمراض العصبية، .

*Année Universitaire: 2020/2021*

*Présenté par: \* LAHMARI Abdelmoumane*

*\* RAIS OUSSAMA*

***Trouble bipolaire: aspect clinique, facteurs associés et les gènes candidats***

*Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en génétique.*

***Résumé***

Le trouble bipolaire est une maladie mentale la plus courante grave chronique et invalidante qui affectent la vie et la fonction de millions de personnes dans le monde, qui nécessite une prise en charge médicale et psychologique adéquate, il existe plusieurs types de trouble bipolaire. Il n'existe pas de prévention contre les troubles de la bipolarité et la maladie ne peut être diagnostiquée qu'avec l'apparition des symptômes.

Le trouble bipolaire peut également être héréditaire c'est-à-dire se transmettre par les gènes qui affectent l'humeur et l'état psychologique des individus, ce qui peut conduire à des suicides.

Ce trouble est qualifiée comme une pathologie neurologique complexe, due à la fois à plusieurs mutations géniques et à des facteurs environnementaux.

**Mot clé:** trouble bipolaire, maladies neurologiques, gène *maoa*, gène *XBPI*