

REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB BLIDA -1-
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie et de Physiologie Cellulaires



Mémoire de fin d'études en vue de
l'obtention du diplôme de master en
sciences de la nature et de la vie

Spécialité : Biologie moléculaire et cellulaire

THÈME

DOSAGE DE CERTAINES MOLECULES DE
L'INFLAMMATION CHEZ DES PATIENTS SOUFFRANT DU
TROUBLE BIPOLAIRE

Présenté par

- M^{elle} **BENCHARIF Mouna**
- M^{elle} **RABAHI Rofaida**

Soutenue le 12/07/2021

Devant le jury composé de :

| | | | |
|-------------------------------------|------------|---------------------|----------------------|
| M^{me} SOUR S. | MCB | USDB1 | Présidente |
| M^{me} BENCHABANE S. | MCA | USDB1 | Examinatrice |
| M^{me} GUESSAIBIA N. | MCA | USDB1 | Promotrice |
| M^{me} CHAMI L. | MAA | CHU F. Fanon | Co-Promotrice |
| M^{me} NAAMOUNE S. | MAA | CHU M. PACHA | Invitée |

Promotion 2020-2021

Remerciements

*Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance à notre promotrice, **Mme GUESSAIBIA**, Maitre de Conférences A à l'Université de Blida 1, pour nous avoir orientées vers ce nouveau sujet dans notre spécialité ainsi que pour sa patience, sa disponibilité et surtout pour son soutien moral et sa positivité tout au long de l'année.*

*Ainsi, on aimerait exprimer notre sincère et profonde gratitude à **Pr.SAADI** responsable de l'option Biologie Moléculaire et Cellulaire pour son soutien et la motivation qu'elle nous a rapporté durant toutes ces années d'étude, grâce à elle on a trouvé notre passion pour l'immunologie et appris à être les meilleurs versions de nous-mêmes.*

*Nous remercions également les membres du jury, **Mme SOUR** présidente du jury et **Mme BENCHABANE**, examinatrice, on vous remercie de nous avoir fait l'honneur d'accepter de présider et d'évaluer notre travail.*

*Nos plus vifs remerciements vont également à notre co-promotrice, **Dr CHAMI**, maitre assistante A en psychiatrie au CHU Frantz Fanon, pour sa disponibilité à tout moment et son si aide précieux.*

*Un grand merci au **Pr SALAH**, chef de service d'Immunologie au CHU Mustapha Pacha qui nous a accueillis dans son service et permis d'effectuer notre travail de fin d'étude.*

*Ce travail n'aurait jamais vu le jour sans l'aide du **Dr NAAMOUNE**, Maitre Assistante A dans le laboratoire où nous avons effectué notre stage. Nous ne pouvons la remercier assez pour son immense générosité, aide, et gentillesse ainsi que toute l'équipe du laboratoire.*

*Sans oublier les conseils de **Mme Eddaikra** à qui nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude.*

Enfin, nous ne serions pas là sans les professeurs qui nous ont instruits tout au long de notre cursus universitaire et qu'on considère comme des modèles.

Dédicaces

« Les rencontres les plus importantes ont été préparées par les âmes Bien avant que les corps ne se voient » - Paulo Coelho.

Je dédie cet événement marquant de ma vie aux belles âmes que dieu a mises sur mon chemin, celles qui m'ont influencé et rendu mes années d'études inoubliables avec leur présence et leur soutien, à ma chère binôme et amie Mouna, à Aimen, Selma, Romaïssa, Thanina, Nawfel, Tarek, Imene et Wassim.

Je le dédie aux moments difficiles, aux nuits blanches et aux défis qu'on a dû surmonter ensemble pendant ces années d'études, ceux qui nous ont poussés hors de notre zone de confort et nous ont rendu une meilleure version de nous-même. Je suis fière de nous et de vous également chers collègues. N'importe où la vie nous mènera je n'oublierai jamais votre soutien.

Remercier mes parents et ma famille en quelques mots n'est malheureusement possible, les mots ne peuvent pas contenir ma gratitude et ma reconnaissance envers tout ce que vous m'avez fait dès ma naissance alors je prie, que dieu vous garantisse le paradis. Je vous aime.

A la douceur personnifiée, ma chère Nabila et mon oncle qui m'ont toujours soutenu, Mon frère et ma sœur et sans oublier l'équipe du immuNofrontiers pour la motivation et l'espoir qu'on m'a rapporté.

The office Season 5 episode 21 ,8 :58.

Rofaida.

Dédicaces

Tout d'abord je dédie ce travail ainsi que les innombrables heures et nuits de travail à ma binôme et chère amie Rofaida.

Je dédie ce mémoire à mon père qui m'a transmis son amour pour la psychiatrie et qui m'a montré qu'elle avait besoin de biologistes.

A Zhor, Neila, mes grands-parents, ma tante et mon oncle qui m'ont tellement aidé, soutenu et toujours été là quand j'en avais besoin durant ces longs mois de travail et bien avant cela.

Je ne peux oublier Romaissa qui est l'une des meilleures rencontres que j'ai faite à l'université.

Aussi, ce travail n'aurait pas été ce qu'il est sans l'aide et le conseil de Selma, Wassim et Aimen.

Mouna.

RESUME

Le trouble bipolaire est une pathologie psychiatrique chronique de causes multifactorielles : psychologiques, biologiques et sociales. Parmi les facteurs biologiques, l'inflammation est incriminée. Plusieurs études montrent l'existence d'un dysfonctionnement immunitaire et d'une inflammation accompagnant les variations pathologiques de l'humeur. Partant de ce constat, nous avons réalisé une étude prospective, descriptive, analytique et comparative explorant le profil inflammatoire au sein d'une population de 23 sujets souffrants de troubles bipolaires de type I (épisode maniaque et euthymie) versus 32 témoins sains. Les paramètres étudiés, par technique d'immuno-turbidimétrie, sont : les protéines sériques de la phase aigüe (albumine, haptoglobine, fragment C3 du complément et CRP ultra-sensible) et les immunoglobulines (IgA, IgG, IgM).

Les résultats ont montré une élévation de la CRPus, une baisse significative de l'albumine, mais pour les immunoglobulines, seuls les taux d'IgG ont une significativité statistique. Une différence négligeable a été observée dans les taux de l'haptoglobine et le fragment C3 du complément. De plus, une variation fonction de l'humeur, des protéines dosées a été constatée, à savoir : élévation de la CRPus et de l'haptoglobine, baisse des immunoglobulines plus prononcée durant la manie par rapport aux patients bipolaires en euthymie et aux témoins, albumine significativement basse chez les sujets bipolaires en manie et en euthymie par rapport aux témoins. Il est à relever que plusieurs comorbidités au sein de la population de bipolaires sont notées, avec une fréquence plus élevée à partir de 46 ans. Nos résultats renforcent les conclusions des études précédentes soutenant l'hypothèse immuno-inflammatoire dans les troubles bipolaires et suggèrent une charge inflammatoire périphérique plus importante durant la manie. Ce qui pourrait être utile dans la recherche de biomarqueurs facilitant le diagnostic et la prise en charge de cette pathologie. Cependant, certains de nos patients présentaient des maladies inflammatoires et auto-immunes ce qui pourrait influencer les résultats de notre étude.

Mots clés : Troubles bipolaires, Inflammation, Manie, Neuroinflammation, Protéines de la phase aigüe, Immunoglobulines.

ABSTRACT

Bipolar disorder is a chronic psychiatric condition with multifactorial causes: psychological, biological and social. Among the biological factors, inflammation is incriminated. Several studies show the existence of immune dysfunction and inflammation accompanying pathological mood variations. Based on this observation, we conducted a prospective, descriptive, analytical and comparative study exploring the inflammatory profile in a population of 23 subjects suffering from type I bipolar disorder (manic episode and euthymia) versus 32 healthy controls. The parameters studied, by immuno-turbidimetry technique, were: acute phase serum proteins (albumin, haptoglobin, complement fragment C3 and ultra-sensitive CRP) and immunoglobulins (IgA, IgG, IgM).

The results showed an increase in CRP, a significant decrease in albumin, but for immunoglobulins, only IgG levels were statistically significant. A negligible difference was observed in the levels of haptoglobin and the C3 fragment of complement. In addition, a mood-dependent variation of the measured proteins was observed: elevation of CRP and haptoglobin, a more pronounced decrease of immunoglobulins during mania compared to bipolar patients in euthymia and to controls, significantly lower albumin in bipolar subjects in mania and in euthymia compared to controls. It should be noted that several comorbidities within the bipolar population are observed, with a higher frequency from 46 years of age. Our results reinforce the findings of previous studies supporting the immunoinflammatory hypothesis in bipolar disorder and suggest a greater peripheral inflammatory load during mania. This could be useful in the search for biomarkers to facilitate the diagnosis and management of this condition. However, some of our patients had inflammatory and autoimmune diseases which could influence the results of our study.

Keywords: Bipolar disorder, Inflammation, Mania, Neuroinflammation, Acute phase proteins, Immunoglobulins.

ملخص

اضطراب ثنائي القطب هو مرض نفسي مزمن له أسباب متعددة العوامل، منها النفسية، البيولوجية والاجتماعية. من بين العوامل البيولوجية، الالتهاب. تظهر العديد من الدراسات تورط خلل مناعي ووجود التهاب ضمني يصاحب التغيرات المرضية في المزاج. بناءً على هذه الملاحظة، أجرينا دراسة مستقبلية، وصفية، تحليلية ومقارنة لاكتشاف الملف الالتهابي لمجموعة من 23 شخصاً يعانون من النوع الأول من اضطراب ثنائي القطب (نوبات الهوس و استقرار المزاج) مقابل 32 شاهد سليم. المعلمات التي تمت دراستها بواسطة التقنية العكسية المناعية الآلية هي: بروتينات المرحلة الحادة المصلية (الألبومين، الهابتوغلوبين، جزء 3c من المكمل، بروتين c التفاعلي العالي الحساسية) والأجسام المضادة (IgM ، IgG+IgA).

أظهرت نتائج الفحص زيادة في مستويات بروتين C التفاعلي العالي الحساسية، وانخفاض ملحوظ في الألبومين والأجسام المضادة حيث وصلت مستويات IgG المنخفضة فقط إلى دلالة إحصائية. ومع ذلك، تم تسجيل اختلاف ضئيل في مستويات الهابتوغلوبين وجزء 3C من المكمل. بالإضافة إلى تباين في هذه البروتينات حسب الحالة المزاجية؛ بحيث كانت الزيادة في بروتين C التفاعلي العالي الحساسية والهابتوغلوبين، والانخفاض في الأجسام المضادة أكثر وضوحاً أثناء الهوس مقارنةً بحالة استقرار المزاج. وجد الألبومين أقل بشكل ملحوظ في الهوس والاستقرار المزاجي مقارنةً بالمجموعة الشاهدة. ولقد لوحظ في المجموعة المدروسة العديد من الأمراض المصاحبة بتردد عالي بدءاً من سن 46. نتائجننا تعزز نتائج الدراسات السابقة التي تدعم فرضية تورط الالتهاب المناعي في الاضطراب ثنائي القطب وتقرح عبئاً أكبر للالتهابات المحيطة أثناء الهوس. قد يكون هذا مفيداً في البحث عن المؤشرات الحيوية التي تعمل على تحسين التشخيص والاعتناء بهذه الحالة المرضية. رغم ذلك، بعض المرضى في عينتنا يعانون من أمراض التهابية وأمراض المناعة الذاتية مما يمكن أن تؤثر على بعض نتائج دراستنا.

الكلمات المفتاحية: اضطراب ثنائي القطب، التهاب، مزاج، هوس، التهاب عصبي، بروتينات المرحلة الحادة ، الأجسام المضادة

Glossaire :

Barrière hémato-encéphalique : Barrière physique et métabolique située dans les vaisseaux sanguins et les tissus nerveux qui contrôle étroitement les échanges entre le sang et le cerveau ce qui lui procure un rôle dans l'homéostasie cérébrale.

Comorbidité : le terme "comorbidité" désigne la présence de maladies et/ou divers troubles aigus ou chroniques s'ajoutant à la maladie initiale.

Excitotoxique : L'excitotoxicité est un processus pathologique par lequel le glutamate, un neurotransmetteur excitateur majeur du système nerveux central (SNC) associé à la mémoire et à l'apprentissage, peut induire la mort de cellules neurales par une entrée massive d'ions calcium dans les neurones post- synaptiques. (Brison, 2013).

Humeur : Selon le DSM-5, l'humeur est une émotion globale et durable qui colore la perception du monde. Des exemples courants d'humeur sont la dépression, l'élation, la colère et l'anxiété. Contrairement à l'affect qui désigne des fluctuations de l'« atmosphère » émotionnelle, l'humeur désigne un « climat » émotionnel plus global et plus stable.

Hypersomnie : L'hypersomnie est une plainte de somnolence excessive pendant la journée, une incapacité à se lever le matin et par un besoin de faire des siestes tous les jours pour pouvoir tenir. Elle peut être liée à la prise de drogues ou à des maladies psychiatriques surtout les troubles dépressives ou bipolaires.

Inflammation de bas grade : On appelle « inflammation de bas grade » les réactions inflammatoires chroniques dit de bas grade car silencieuse, pouvant se généraliser dans tout le corps et perdurer dans le temps. Elle accompagne un mode de vie malsain comprenant le tabagisme, une mauvaise alimentation, la consommation d'alcool, un comportement sédentaire, le stress et la prise de poids. Ce type d'inflammation chronique fait le lit de toutes les maladies chroniques.

Insomnie : L'insomnie est un manque ou une mauvaise qualité de sommeil qui retentit le lendemain sur les activités diurnes physiques, psychiques et sociales. Les principales causes de l'insomnie chez l'adulte sont le stress, l'anxiété et la dépression.

L'affect : Dans le DSM-5, il est défini comme un ensemble de comportements observables qui expriment un état émotionnel.

La schizophrénie : C'est une pathologie psychiatrique dans laquelle la personne a une perception perturbée de la réalité, des manifestations productives, comme des idées délirantes ou des hallucinations, et des manifestations passives, comme un isolement social et relationnel.

Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : Ouvrage auquel se réfèrent les psychiatres pour le diagnostic des troubles mentaux. Il est publié par l'Association américaine de psychiatrie.

Psychoses : Affection psychique grave, dont le malade n'a pas conscience, caractérisée par une désintégration de la personnalité accompagnée de troubles de la perception, du jugement et du raisonnement.

Trouble schizo-affectif : Trouble psychiatrique associant les symptômes des troubles bipolaires et les symptômes de la schizophrénie.

Liste des abréviations :

ALB : Albumine

BHE : Barrière hémato encéphalique

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CNV : Copy Number Variation

CRP : Protéine C-Réactive

CRP_{us} : Protéine C-Réactive Ultrasensible.

DAMP : Damage Associated Molecular Patterns

DSM : Manuel Diagnostic et Statistique des troubles mentaux

GR : Glucocorticoïde Receptor

HHS : Axe Hypothalamus-Hypophyse-Surrénalien

Hp: Haptoglobine

HSP : High Sensitive Protein

Il-1 : Interleukine 1

Il-6 : Interleukine 6

LCR : Liquide Céphalo-rachidien

LDL : Low Density Lipoprotein

LPS : Lipopolysaccharide

MAI : Maladies autoimmunes.

MAMPs : Microbe Associated Molecular Pattern

MCV : Maladie Cardiovasculaires

NOD : Nucleotide Oligomerization Domain

PBMCs : Les cellules mononuclées du sang périphérique

PPA : Protéine de la Phase Aigue

ROS : Reactive Oxygen Species

SNC : Système Nerveux Central

SNP: Single Nucleotide Polymorphism

SZ: Schizophrénie

T.gondii : Toxoplasma gondii.

TBP : Troubles Bipolaires

TLR: Toll-Like Receptor

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale alpha.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Liste des figures:

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Diagrammes d'humeur dans les TBPI et TBPII, respectivement. (Stahl et Mignon, 2009) | 3 |
| Figure 2 : Les interactions potentielles entre les TBP, le dysfonctionnement immunitaire et les comorbidités inflammatoires. (Rosenblat et McIntyre, 2017) (modifié) | 7 |
| Figure 3 : Illustration graphique de l'évolution temporelle et la progression des deux types d'inflammation, aiguë et chronique. (Khan, 2009) | 10 |
| Figure 4 : Schéma représentant l'activation et la polarisation microgliale (original) | 11 |
| Figure 5 : Les principales associations putatives entre l'inflammation et les troubles de l'humeur. (Jones et al., 2020) | 12 |
| Figure 6 : Hypothèse sur le rôle de l'inflammation dans la physiopathologie des TB (Stertz et al. 2013) | 13 |
| Figure 7 : Mécanismes prétendus sous-jacents au dysfonctionnement immunitaire et à l'inflammation dans les troubles bipolaires (Fries et al., 2019) | 15 |
| Figure 8 : Vue d'ensemble schématique de la cascade du complément et ses rôles immunitaires. (Janeway, 2001) (modifié) | 19 |
| Figure 9 : Représentation schématique des différents processus cellulaires et immunitaires modulés par l'Hp. (Originale) | 20 |
| Figure 10 : Principe de l'immuno-turbidimétrie. (Laboratoire d'immunologie CHU M. PACHA) | 24 |
| Figure 11 : Diagramme circulaire représentant la répartition des sujets bipolaires selon le sexe. ... | 26 |
| Figure 12 : Diagramme circulaire représentant la répartition des sujets bipolaires selon l'habitation. | 27 |
| Figure 13 : Diagramme en barres représentant la répartition des sujets bipolaires selon le niveau d'instruction. | 28 |
| Figure 14 : Diagramme circulaire représentant la répartition des sujets bipolaires selon leur état lors du prélèvement. | 29 |
| Figure 15 : Diagramme circulaire représentant la répartition des sujets bipolaires selon la présence ou l'absence d'inflammation. | 30 |
| Figure 16 : Diagramme circulaire représentant la répartition des patients bipolaires selon les concentrations de CRPus. | 31 |
| Figure 17 : Diagramme circulaire de la répartition selon la présence ou l'absence de comorbidité. | 33 |
| Figure 18 : Comparaison des taux moyen de CRPus entre les sujets bipolaires et les témoins. BPE : patients bipolaires en euthymie, BPM : patients bipolaires en euthymie. | 35 |

| | |
|--|----|
| Figure 19 : Comparaison des taux moyen de l'albumine entre les sujets bipolaires et les témoins. BPE : patients bipolaires en euthymie, BPM : patients bipolaires en euthymie. | 37 |
| Figure 20 : Comparaison des taux moyen de l'haptoglobine entre les sujets bipolaires et les témoins. BPE : patients bipolaires en euthymie, BPM : patients bipolaires en euthymie. | 38 |
| Figure 21 : Comparaison des taux moyens du fragment C3 du complément entre les sujets bipolaires et les témoins. BPE : patients bipolaires en euthymie, BPM : patients bipolaires en euthymie. | 39 |
| Figure 22 : Comparaison des taux moyens des IgM entre les sujets bipolaires et les témoins. BPE : patients bipolaires en euthymie, BPM : patients bipolaires en euthymie. | 40 |
| Figure 23 : Comparaison des taux moyens des IgG entre les sujets bipolaires et les témoins. BPE : patients bipolaires en euthymie, BPM : patients bipolaires en euthymie. | 41 |
| Figure 24 : Comparaison des taux moyens des IgA entre les sujets bipolaires et les témoins. BPE : patients bipolaires en euthymie, BPM : patients bipolaires en euthymie. | 42 |

Liste des tableaux :

| | |
|---|----|
| Tableau I : Criteres du diagnostic selon le DSM-IV (1994) | 4 |
| Tableau II: Les comorbidités inflammatoires associées aux troubles bipolaires (Rosenblat et McIntyre 2017) | 8 |
| Tableau III : Les normes des parametres étudiés selon le laboratoire. | 25 |
| Tableau IV: la distribution des comorbidités dans la population étudiée. | 34 |
| Tableau V : Tableau de distribution des comorbidités selon les tranches d'âge. | 35 |

Liste des annexes :

Annexe 1 : Les rôles biologiques des protéines du complément. (Khan, 2009)

Annexe 2 : Matériel non biologique

Annexe 3 : Formulaire de consentement.

Annexe 4 : l'automate SPAplus®

Annexe 5 : Exemple d'un des kits utilisés.

Annexe 6 : composition des kits utilisés.

Annexe 7 : La procédure de mise en marche.

Annexe 8 : la gestion du contrôle de la qualité.

Annexe 9 : la réalisation des analyses en détails.

Annexe 10 : la visualisation et l'impression des résultats.

Annexe 11 : la procédure d'arrêt.

SOMMAIRE :

| | |
|--|----|
| Introduction | 1 |
| I Synthèse bibliographique | 3 |
| I.1 Les troubles bipolaires | 3 |
| I.1.1 Définition et épidémiologie | 3 |
| I.1.2 Le diagnostic des troubles bipolaires selon le DSM-IV | 4 |
| I.1.3 Etiopathogénie | 5 |
| I.1.3.1 Facteurs génétiques et épigénétiques : | 5 |
| I.1.3.2 Facteurs Hormonaux | 5 |
| I.1.3.3 Facteurs environnementaux | 5 |
| I.1.3.4 Facteurs immuno-inflammatoires | 5 |
| I.1.4 Comorbidités inflammatoires associés aux Troubles bipolaires | 6 |
| I.2 L'inflammation | 8 |
| I.2.1 L'inflammation aigue | 9 |
| I.2.2 L'inflammation chronique | 9 |
| I.2.3 Inflammation cérébrale | 10 |
| I.2.4 La Neuroinflammation | 10 |
| I.2.5 Activation microgliale | 11 |
| I.2.6 Modèles physiopathologiques suggérés liant l'inflammation au trouble bipolaire | 12 |
| I.2.7 Hypothèses des mécanismes immuno-inflammatoires sous-jacents aux troubles bipolaires | 14 |
| I.2.7.1 Activation des voies inflammatoires médiées par les DAMPs | 15 |
| I.2.7.2 Hypothèse d'activation microgliale | 15 |
| I.2.7.3 Axe intestin- cerveau | 16 |
| I.2.7.4 mécanismes génétiques et epigénétiques favorisant le phénotype inflammatoire | 16 |
| I.2.7.5 L'activation de l'axe de stress | 17 |
| I.3 Les marqueurs de l'inflammation liés aux troubles bipolaires | 17 |
| I.3.1 Les cytokines | 17 |
| I.3.2 Les protéines de la phase aiguë | 17 |
| I.3.2.1 Les protéines de la phase aiguë positives | 18 |
| I.3.2.1.1 La protéine C réactive | 18 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| I.3.2.1.2 | Les protéines du système de complément | 18 |
| I.3.2.1.3 | L'haptoglobine | 19 |
| I.3.2.2 | Les protéines de la phase aiguë négatives | 20 |
| I.3.2.2.1 | L'albumine | 20 |
| II | Matériel et méthodes | 22 |
| II.1 | Matériel | 22 |
| II.1.1 | Population étudiée | 22 |
| II.1.1.1 | Patients | 22 |
| II.1.1.2 | Témoins | 22 |
| II.1.2 | Matériel biologique | 23 |
| II.1.3 | Matériel non biologique | 23 |
| II.2 | Méthodes | 23 |
| II.2.1 | Immuno-turbidimétrie | 23 |
| II.2.1.1 | Principe du dosage | 23 |
| II.2.1.2 | Appareillage | 24 |
| II.2.1.3 | Mode opératoire | 24 |
| II.2.1.4 | Interprétation des résultats | 24 |
| II.2.2 | Etude statistique | 25 |
| III | Résultats et discussion | 26 |
| III.1 | Caractéristiques socio-démographiques de la population étudiée | 26 |
| III.1.1 | Répartition des sujets bipolaires selon le sexe | 26 |
| III.1.2 | Répartition des sujets bipolaires selon l'habitation | 27 |
| III.1.3 | Répartition des sujets bipolaires selon le niveau d'instruction | 28 |
| III.1.4 | Répartition selon l'état des patients lors du prélèvement | 29 |
| III.1.5 | Répartition selon la présence ou l'absence d'inflammation | 30 |
| III.1.6 | Répartition des patients bipolaires selon les concentrations de CRPus | 31 |
| III.1.7 | Répartition selon la présence et l'absence de comorbidité | 33 |
| III.1.8 | Distribution des différentes comorbidités dans la population bipolaire étudiée | 34 |
| III.1.9 | Distribution des comorbidités selon les tranches d'âge | 35 |
| III.2 | Résultats du dosage des protéines | 35 |
| III.2.1 | Résultats du dosage des protéines de la phase aiguë | 35 |
| III.2.1.1 | La protéine C réactive | 35 |
| III.2.1.2 | L'albumine | 37 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| III.2.1.3 | L'haptoglobine | 38 |
| III.2.1.4 | Le fragment C3 du complément | 39 |
| III.2.2 | Résultat du dosage des immunoglobulines | 40 |
| III.2.2.1 | Les immunoglobuline M | 40 |
| III.2.2.2 | Les immunoglobulines G | 41 |
| III.2.2.3 | Les immunoglobulines A | 42 |
| IV | Conclusion et perspectives | 46 |
| V | Références bibliographiques | 47 |

Introduction

Introduction

Le trouble bipolaire est une maladie psychiatrique chronique considérée par l'Organisation Mondiale de la Santé comme la 10e source principale d'invalidité (**l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 2019**) parmi toutes les maladies à l'échelle mondiale, et cela à cause de plusieurs facteurs, à savoir : son apparition à un âge précoce, souvent avant 25 ans (**McIntyre et al. 2020**), la charge économique importante qu'il représente pour les patients, les familles et la société, et l'altération du fonctionnement professionnel tout en ayant des risques accrus de développer des comorbidités. L'espérance de vie des personnes atteintes de trouble bipolaire est alors raccourcie de 10 à 15 ans, en raison d'un taux de suicide accru ainsi qu'une prévalence élevée de comorbidités médicales (**Kleinman et al. 2003 ; Schaffer et al., 2015 ; Young et Grunze, 2013**). L'organisation mondiale de la santé estime qu'environ 45 millions de personnes dans le monde sont touchées (**l'Organisation Mondiale de la Santé OMS., 2019.**). Comme pour tous les pays du monde, l'Algérie n'échappe pas aux troubles bipolaires en raison de son histoire tourmentée et des tragédies qu'elle a traversées (**Dahdouh et al., 2014**). Cependant, la prévalence des troubles bipolaires en Algérie est encore mal connue ; en effet, il n'existe pas encore d'étude épidémiologique officielle en rapport avec cette affection psychiatrique.

En ce qui concerne la clinique de cette pathologie, on retrouve deux formes typiques, le trouble bipolaire de type I, défini par des épisodes de manie et de dépression et le trouble bipolaire de type II qui présente une hypomanie moins sévère et une dépression majeure, ces épisodes sont entrecoupés par des périodes d'humeur normale (euthymie) (**Leboyer et Kupfer 2010**). Ces symptômes entraînent une altération du fonctionnement et de la qualité de vie liée à la santé de l'individu (**Kleinman et al. 2003**).

Le trouble bipolaire est une maladie multifactorielle dont le mécanisme causal reste inconnu en général. Au cours des dernières années, de nouvelles hypothèses ont fait leur apparition selon lesquelles un dysfonctionnement inflammatoire a été identifié comme étant un mécanisme physiopathologique putatif dans une sous-population de bipolaires ainsi qu'une cible thérapeutique dans les troubles de l'humeur ; en particulier chez les personnes résistantes au traitement (**Rethorst et al., 2014 ; Osimo et al., 2018 ; Gan et al., 2019 ; Jones et al., 2020**).

Les troubles bipolaires restent encore à ce jour très difficiles à diagnostiquer. L'une des principales raisons est la difficulté de différencier le trouble bipolaire de type I ou II de la dépression unipolaire, une maladie caractérisée par des épisodes dépressifs récurrents. En effet, le délai moyen entre le début de la maladie et le diagnostic n'a lieu que 5 à 10 ans après le début des symptômes

(Phillips et Kupfer 2013). L'identification de biomarqueurs pourrait aider dans le diagnostic et la stratification de cette pathologie.

Dans ce contexte nous nous sommes posé la problématique suivante :

- Le profil inflammatoire diffère-t-il entre les bipolaires et les témoins ?
- Les protéines de la phase aiguë et les immunoglobulines varient-elles en fonction de l'état de l'humeur ? Sont-elles augmentées dans la manie ainsi que dans l'euthymie ?
- Existe-t-il des comorbidités dans la population recrutée ? Et quelle est leur distribution selon les tranches d'âge ?

Pour répondre à ces questions, nous avons défini les objectifs suivants : le dosage de certaines des protéines inflammatoires de la phase aiguë et des marqueurs de l'immunité humorale chez deux populations : une population de patients souffrant de troubles bipolaires de type I et une population de témoins. Puis l'évaluation de ce profil inflammatoire dans divers états d'humeur.

Chapitre I :

Synthèse bibliographique

I Synthèse bibliographique

I.1 Les troubles bipolaires

I.1.1 Définition et épidémiologie

Le trouble bipolaire est une maladie psychiatrique chronique classée parmi les troubles de l'humeur. Il est caractérisé pas l'alternance de trois états : un état dépressif dans lequel le malade est accablé, un état de manie où l'on observe une euphorie chez le patient ou hypomanie qui est une forme atténuée de la manie et un état sans symptômes pendant lequel la plupart des personnes atteintes sont stabilisées et reviennent à une vie plus ou moins normale que l'on appelle euthymie (Clinic et Parikh 2000). Les TBP sont classés en cinq sous-types dans le DSM-4 en fonction de la présence ou de l'absence et de la fréquence de la manie et des épisodes dépressifs majeurs. Nous retrouvons deux formes typiques de troubles bipolaires : type I, type II. Dans le TBP de type I, l'accent est mis sur la phase maniaque qui est plus fréquente que l'épisode dépressif et de plus longue durée que chez les patients atteints de TBP II avec des taux plus élevés d'activité imprudente, de distractibilité, d'agitation, irritabilité et d'estime de soi accru. En revanche, dans le TBP de type II, les épisodes dépressifs sont plus fréquents et durent plus longtemps que la phase euthymique. Ils sont accompagnés d'une légère manie (hypomanie) avec une prévalence à vie plus élevée, d'intervalles inter-épisodes plus courts, d'apparition plus rapide et de troubles anxieux comorbides plus nombreux (figure 1). (Stahl et Mignon, 2009 ; Kloiber et al. 2021)

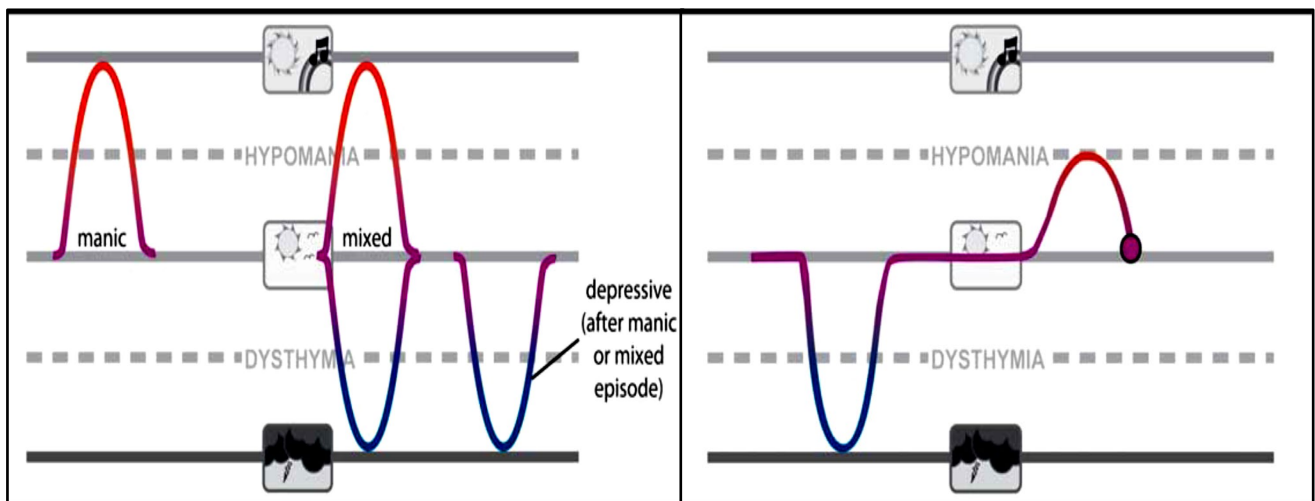


Figure 1 : Diagrammes d'humeur dans les TBPI et TBPII, respectivement. (Stahl et Mignon, 2009).

C'est une pathologie qui apparait à un âge précoce, au début de l'âge adulte, plus de 70% cas présentent des manifestations cliniques avant leurs 25 ans (McIntyre et al. 2020). La prévalence de

la maladie est de 1 à 4% dans la population générale pour les formes typiques du trouble bipolaire (Bellivier, 2014). En population clinique, la prévalence des troubles bipolaires serait de 10 à 15 % des consultations en psychiatrie (Azorin et Kaladjian, 2009).

I.1.2 Le diagnostic des troubles bipolaires selon le DSM-IV

Tableau I : Critères du diagnostic selon le DSM-IV (1994)

| Episode dépressif majeur | Episode maniaque/hypomaniaque |
|---|---|
| (1) Humeur dépressive | (1) Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur. |
| (2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités. | (2) Réduction du besoin de sommeil (ex : le sujet se sent reposé après seulement 3 heures de sommeil). |
| (3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit. | (3) Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir de parler constamment. |
| (4) Insomnie ou hypersomnie. | (4) Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent. |
| (5) Agitation ou ralentissement psychomoteur. | (5) Distractibilité (ex : l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants) |
| (6) Fatigue ou perte d'énergie. | (6) Augmentation de l'activité orientée vers un but ou agitation psychomotrice. |
| (7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée. | (7) Engagement excessif dans des activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (ex : la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables). |
| (8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision. | |
| (9) Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider. | |
| Au moins cinq de ces symptômes doivent être présents pendant au moins deux semaines toute la journée ou presque tous les jours et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir. | Au cours de cette période de perturbation de l'humeur, au moins 3 de ces symptômes (4 si l'humeur est seulement irritable) ont persisté avec intensité suffisante (1 semaine au moins pour la manie et 4 jours au moins pour l'hypomanie): |

Les cliniciens se basent sur le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux (DSM) pour la diagnostic et traitement de TBP (Tableau I). Cependant, Le diagnostic précis est assez difficile car il se fait en se référant à la connaissance, l'interprétation et l'application du manuel par le clinicien et aux informations fournies par le patient qui est parfois réticent à accepter sa maladie ou à une diminution de la cognition avec l'âge. La comorbidité somatique peut également aggraver ce problème. C'est pour cela que les chercheurs s'intéressent maintenant aux biomarqueurs qui puissent faciliter ou confirmer le diagnostic (Singhal et Baune 2021).

I.1.3 Etiopathogénie

I.1.3.1 Facteurs génétiques et épigénétiques :

Des études sur les jumeaux monozygotes et des parents au premier degré ont montré qu'ils présentaient un risque de 40 à 75% et de 10% respectivement d'avoir le trouble. D'autres études ont montré que des enfants adoptés dans une famille ayant le trouble, avaient plus de risque de développer des TBP par rapport à la population générale (**Freund et Juckel 2019**). Une combinaison de gènes est responsable des troubles bipolaires, ils peuvent contenir des polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) comme le gène CACNA1C ou des variabilités du nombre de copies (CNV) comme des duplications ou délétions (**Doukhan et al., 2014 ; Goes, 2016**). Cependant cela n'explique pas vraiment à lui seul la survenue de la maladie, l'épigénétique pourrait expliquer en partie l'héritabilité multifactorielle des TBP. En effet des études ont permis de constater une hypométhylation ou une hyperméthylation de l'ADN, une hypométhylation des histones et une surexpression ou régulation à la baisse de certains micro-ARNs (**Gürel et al., 2020**).

I.1.3.2 Facteurs Hormonaux :

Les anomalies dans la régulation de l'humeur et le contrôle des impulsions sont des symptômes du trouble bipolaire, elles dépendent fortement des voies neurologiques et sont régies par divers neurotransmetteurs. En effet, la dopamine, GABA, glutamate, norépinephrine et la sérotonine ont été incriminé dans ces anomalies (**Hart et al., 2014**). L'expression de la dopamine en excès a été liée au développement de symptômes maniaques. De même, des études post-mortem et in vivo ont montré des niveaux plus élevés de noradrénaline dans les zones corticale et thalamique des patients atteints de TBP au cours d'épisodes maniaques que dépressifs (**Singhal et Baune, 2021**).

I.1.3.3 Facteurs environnementaux :

Ces facteurs influencent l'évolution clinique de la maladie en conduisant à un âge d'apparition plus précoce, ils augmentent également la fréquence des cycles, l'apparition des psychoses, le nombre d'épisodes d'humeur au cours de la vie, le risque d'idées et de tentatives de suicide et la toxicomanie (**Aldinger et Schulze, 2017**). Parmi lesquels on distingue : l'exposition in utero à des substances, stress maternel, les infections périnatales ou exposition à l'ocytocine, les complications obstétricales, césarienne, les traumatismes d'enfance, mauvaise alimentation et privation de sommeil. (**Kloiber et al., 2021**).

I.1.3.4 Facteurs immuno-inflammatoires :

De nombreuses preuves soutiennent l'hypothèse que les altérations du système immunitaire- inné conduisant à une neuroinflammation sont essentielles à la physiopathologie des TBP (**Rosenblat et McIntyre, 2016**). L'élévation des cytokines suivant une infection maternelle peut modifier le statut

immunitaire du cerveau fœtal, provoquant un développement cellulaire anormal avec des lésions cérébrales subséquentes (Altamura et al., 2014). A l'écart des infections périnatales, les infections chroniques à l'âge adulte dues aux multiples virus et parasites comme le VIH et T.gondii ont été associés à l'augmentation du risque de développement des TBP de 3 et 2.7 fois plus que les sujets sains, respectivement, et à la présentation des épisodes maniaques / dépressifs majeurs. L'incidence des TBP a été ainsi corrélée à la présence des maladies inflammatoires de l'intestin et auto-immunité. (Doifode et al., 2021).

I.1.4 Comorbidités inflammatoires associés aux Troubles bipolaires

Les TBP sont actuellement considérés comme une maladie multidimensionnelle impliquant à la fois des déterminants psychologiques et physiques, dont l'aspect central est représenté par les dimensions de l'humeur. Cependant, il est crucial de noter que des maladies inflammatoires comorbides surviennent fréquemment dans les TBP, aggravant profondément le pronostic de cette affection et raccourcissant l'espérance de vie des patients, d'une durée estimée de 25 à 30 ans par rapport à la population générale. (Chauvet-Gélinier et al., 2012).

L'association entre les TBP et la fréquence élevée de comorbidités inflammatoires a été bien établie dans de nombreuses études épidémiologiques suggérant une interaction entre les TBP et le dysfonctionnement immunitaire, et cela pourrait se manifester par plusieurs manières comme le montre la figure 2. Un dysfonctionnement immunitaire peut être une cause sous-jacente commune à la fois des TBP et d'une comorbidité inflammatoire chez un patient donné (Figure 2a). Alternativement, les TBP peuvent procéder à l'état inflammatoire, ou l'inverse (Figure 2b, c). Les trois scénarios sont observés chez les patients suggérant que l'interaction est probablement bidirectionnelle en ce qui concerne le dysfonctionnement immunitaire, le TBP et les comorbidités inflammatoires, pouvant s'occasionner mutuellement (Figure 2d). (Rosenblat et McIntyre, 2017)

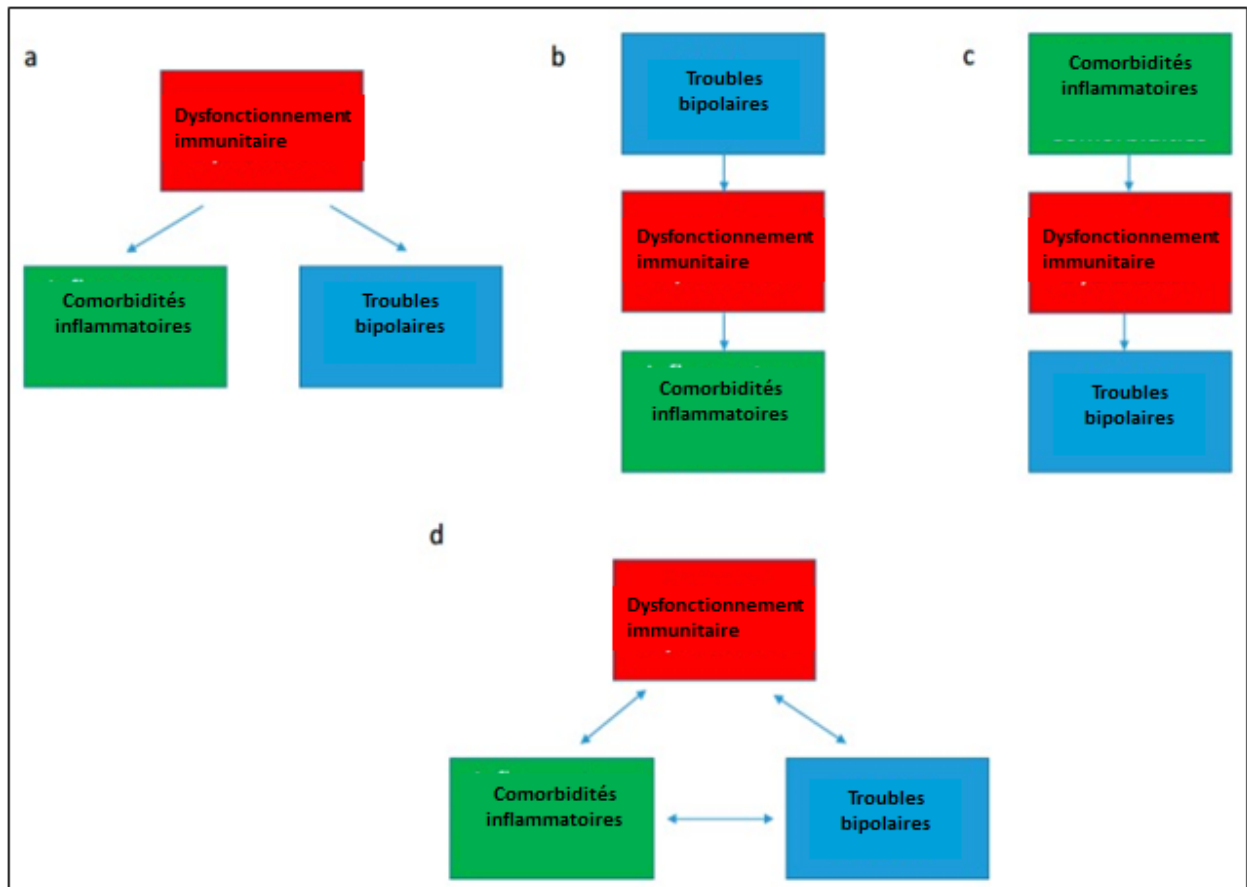


Figure 2: Les interactions potentielles entre les TBP, le dysfonctionnement immunitaire et les comorbidités inflammatoires. (Rosenblat et McIntyre, 2017) (modifié)

Les comorbidités les plus fréquentes chez les patients de troubles bipolaires sont résumées dans le Tableau II. Parmi lesquelles on distingue les maladies auto-immunes qui résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire où il attaque les composants du soi en déclenchant une réponse inflammatoire locale et systémique (Abbas et al., 2014). Cela conduit à la libération des cytokines pro-inflammatoires avec un certain degré de pénétration dans le système nerveux central. (Rosenblat et McIntyre, 2017).

À l'instar des maladies auto-immunes, les infections chroniques peuvent entraîner une élévation chronique des médiateurs inflammatoires de manière systémique et centrale. Bien que l'association entre les infections chroniques et les TBP soit mal comprise, les patients bipolaires présentant des infections chroniques concomitantes peuvent être exposés à un phénotype plus sévère secondaire à la présence d'une inflammation de bas grade. (Rosenblat et McIntyre, 2017).

Tableau II: Les comorbidités inflammatoires associées aux troubles bipolaires (**Rosenblat et McIntyre 2017**)

| Category | Specific Conditions |
|------------------------|--|
| Autoimmune disorders | Inflammatory bowel disease (IBD) Systemic lupus erythematosus (SLE) Autoimmune thyroiditis Guillain-Barré syndrome (GBS) Autoimmune hepatitis Rheumatoid arthritis (RA) Multiple sclerosis (MS) Psoriasis |
| Chronic infections | Toxoplasma gondii (<i>T. gondii</i>), Possibly herpes simplex virus 1 (HSV1), cytomegalovirus (CMV) and human herpes virus 6 (HHV6) |
| Cardiovascular disease | Myocardial infarction Stroke Atherosclerosis Hypertension |
| Metabolic disorders | Type II diabetes mellitus Dyslipidemia Central obesity Metabolic syndrome Gout |

Les troubles métaboliques et les maladies cardiovasculaires (MCV) sont connus pour présenter une inflammation de bas grade, ils ont en conséquent été retrouvés très fréquemment chez les personnes souffrant de TBP. Les MCV sont responsables d'un taux de mortalité de 1.5 à 2.5 fois plus élevé que la population générale soit 10 à 20 ans en moins dans l'espérance de vie. Les patients bipolaires présentant un trouble métabolique comme l'obésité abdominale qui est une source directe d'inflammation de bas grade qui libère de façon chronique des cytokines pro-inflammatoires ainsi que la protéine C-réactive. La présence de ces troubles est d'ailleurs associée à une augmentation du risque cardiovasculaire car l'inflammation résultante entraîne des plaques d'athéromes. La CRP ultra-sensible est d'ailleurs considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire. Les bipolaires souffrant de ce trouble ont un moins bon pronostic et un risque de suicide plus élevé (**Doukhan et al. 2014 ; Rosenblat et McIntyre 2017**).

I.2 L'inflammation

Chez tous les vertébrés, la réaction protectrice immédiate activée sur le site de la lésion tissulaire ou de l'infection est généralement appelé processus inflammatoire. L'inflammation (en latin : Flaume – Petite flamme) est un ensemble de phénomènes réactionnels protecteurs des tissus

Chapitre I : Synthèse bibliographique

vascularisés en réponse à une agression physique, chimique, infection par un agent pathogène ou des mécanismes endogènes (réactions d'hypersensibilité). Ces phénomènes font impliquer un réseau de cellules et molécules étroitement régulé responsable du déroulement des événements inflammatoires au sein du tissu conjonctif (vasodilatation, stase sanguine, œdème, détersion, réparation...etc.) et de l'apparition des signes cardinaux, notamment rougeur, chaleur, gonflement, douleur et la perte de fonction. Médiés par la libération de médiateurs inflammatoires, y compris les cytokines, les facteurs de croissance, les chimiokines, les eicosanoïdes et les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote. L'inflammation a pour but la destruction du pathogène, la restitution des structures épithéliales et conjonctives détruites et rétablir l'homéostasie tissulaire. **(Wang et al., 2001 ; Lydyard et al., 2011)**

L'inflammation peut être de deux types : aiguë et chronique (figure 3) en fonction de la durée de la réponse et du type de cellules inflammatoires prédominant.

I.2.1 L'inflammation aiguë :

La réponse inflammatoire aiguë est le résultat d'une réponse initiale des cellules immunitaires (principalement des polynucléaires) d'installation brutale et immédiate après l'agression **(Lydyard et al., 2011)**, elle atteint un pic et est suivie d'un déclin rapide. Elle est de courte durée. L'inflammation aiguë s'accompagne généralement de phénomènes vasculo-exsudatifs intenses et la production d'un grand nombre de protéines plasmatiques de phase aiguë. Elle a tendance à guérir spontanément ou avec un traitement, mais peut laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante. **(Rousselet et Vignaud, 2005; Khan, 2009)**

I.2.2 L'inflammation chronique :

L'inflammation chronique est caractérisée par une évolution lente qui n'a aucune tendance à guérir spontanément. Son pic est rarement atteint et elle disparaît lentement si l'irritant est éliminé. Elle résulte généralement de la persistance de l'agent pathogène dans un état viable ou inerte (détersion incomplète) pendant plusieurs mois ou des années, et implique des lymphocytes, des macrophages et des plasmocytes du système immunitaire avec peu ou pas de phénomènes exsudatifs **(Rousselet et Vignaud, 2005 ; Khan, 2009 ; Lydyard et al., 2011 ;)**.

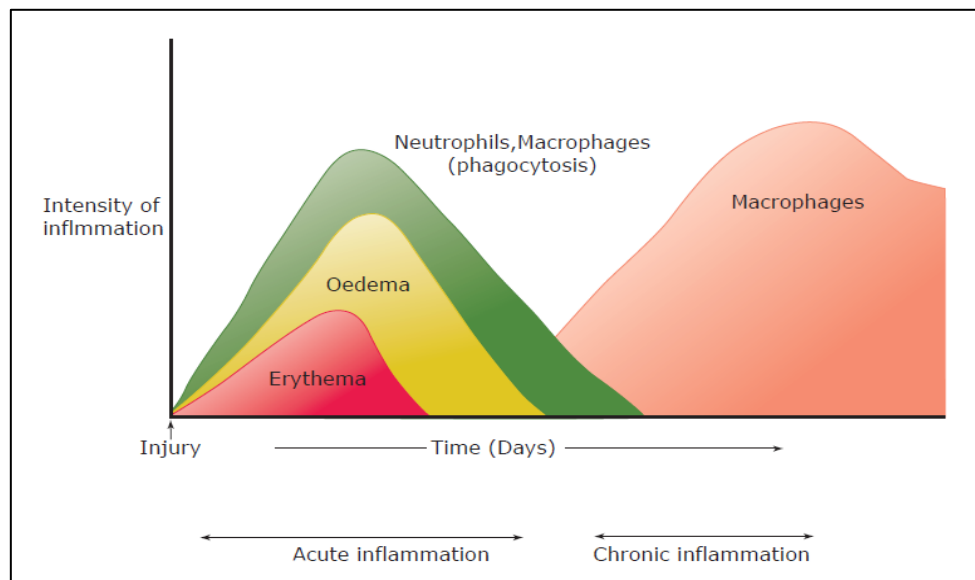


Figure 3 : Illustration graphique de l'évolution temporelle et la progression des deux types d'inflammation, aiguë et chronique. (Khan, 2009)

I.2.3 Inflammation cérébrale

Le cerveau possède une barrière hémato-encéphalique (BHE) qui l'isole du reste de l'organisme et lui permet de contrôler les échanges effectués avec le sang. Cette barrière comporte des jonctions serrées qui vont empêcher les cellules immunitaires systémiques d'arriver au cerveau. Seulement au niveau de certaines régions du cerveau la BHE est plus perméable, on appelle ces régions les organes circumventriculaires. De ce fait le cerveau possède un système immunitaire différent de celui retrouvé dans les différents organes du corps humain. (Blais et Rivest, 2003)

I.2.4 La Neuroinflammation

Le cerveau et la moelle épinière, tout comme le reste du corps humain répondent à l'altération de l'homéostasie cérébrale due à des lésions endogènes (ischémie/réperfusion, cellules en nécrose) ou exogènes (LPS, DAMPS) ou au vieillissement, infection systémique ou syndrome métabolique par une inflammation qu'on appelle neuro-inflammation. Il y a alors activation de certaines cellules cérébrales comme la microglie et les astrocytes, l'activation de cellules endothéliales, ainsi que le recrutement et l'infiltration des cellules de l'immunité innée et adaptative. Ces cellules vont sécréter des médiateurs de l'inflammation notamment des cytokines, chimiokines et messagers secondaires (ROS et prostaglandines). Dans le cas physiologique, les cellules T sont situées dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), mais lors de lésion, elles pénètrent les ganglions cervicaux profonds situés dans le cou. Les cellules B quant à elles, peuvent s'infiltrer dans le parenchyme cervical et se différencier en plasmoblastes et produire des anticorps ou avoir d'autres rôles comme la présentation de l'antigène pour activer les cellules T ou produire des cytokines. Cependant il est important de noter que les cellules immunitaires ne traversent la BHE que dans le cas pathologique.

La neuro-inflammation va différer en fonction de la lésion, de la nature du stimulus et de la durée (Ransohoff *et al.*, 2015 ; DiSabato *et al.*, 2016 ; Tohidpour *et al.*, 2017).

Elle a pour rôle de protéger le système nerveux des éventuelles agressions et permettre sa réparation. Seulement dans certains cas elle peut être nocive et pathologique, c'est alors une neuro-inflammation hautement destructrice, elle cause une production importante de cytokines et chimiokines ainsi qu'une migration élevée des cellules immunitaires systémiques, des œdèmes, augmentation de la perméabilité de la BHE qui peut même aller jusqu'à sa rupture. Ces réactions entraînent des maladies neuro-dégénératives (DiSabato *et al.*, 2016 ; Shabab *et al.*, 2017).

1.2.5 Activation microgliale

La microglie est le macrophage résident du cerveau ; elle est responsable de la phagocytose des agents pathogènes et débris cellulaires, de la production d'intermédiaires inflammatoires et de la réparation des tissus. Lors des conditions physiologiques, la microglie participe à la maturation synaptique et à la surveillance immunitaire au niveau du parenchyme cérébral (DiSabato *et al.*, 2016 ; Chausse *et al.*, 2021 ; Timmerman *et al.*, 2021). L'activation de la microglie est le premier signe de la neuro-inflammation, des changements morphologiques et fonctionnels vont avoir lieu. De la forme ramifiée, elle va acquérir une forme amiboïde et se polariser en macrophage anti-inflammatoire M1 ou macrophage M2 (figure 4) :

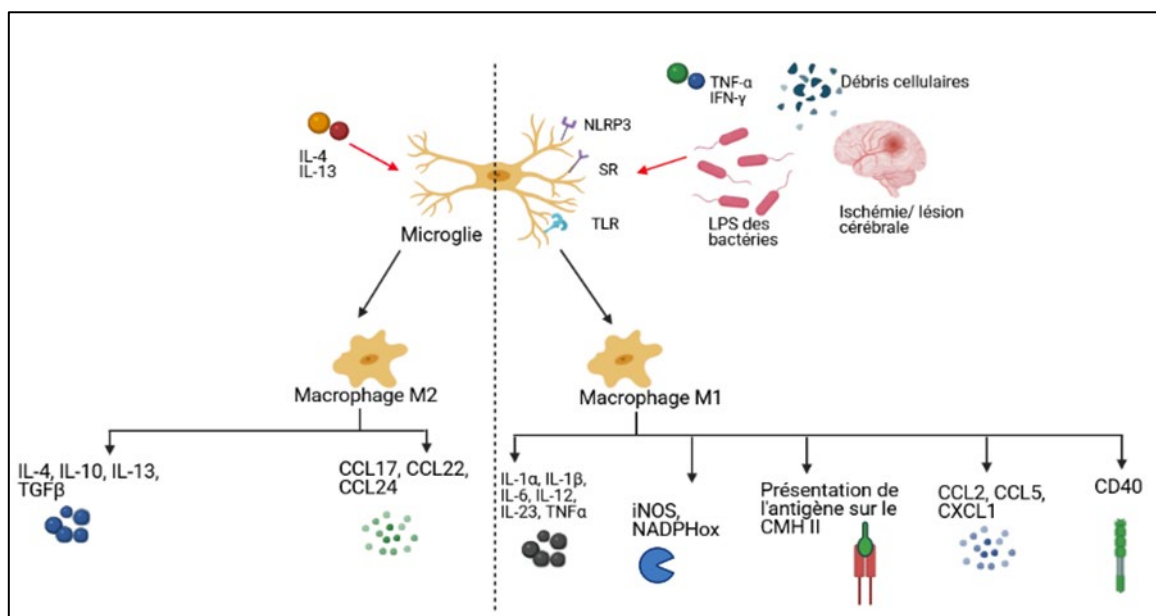


Figure 4 : Schéma représentant l'activation et la polarisation microgliale (original)

Dans la polarisation en M1, lors d'une ischémie, de lésion cérébrale, de la présence de débris cellulaires, bactéries ou cytokines pro-inflammatoires, la microglie les reconnaît grâce à ses récepteurs TLR, NOD, récepteur NOD-like et récepteur scavenger. Elle est alors activée et se transforme en macrophage pro-inflammatoire. Le M1 produit à son tour des cytokines pro-

Chapitre I : Synthèse bibliographique

inflammatoires, des molécules de Redox, exprime le CMH II présentant l'antigène, des chimiokines, des espèces oxygénés réactives et la molécule de co-stimulation CD40. Cela dans le but de recruter des leucocytes dans le cerveau et d'éliminer l'élément pathogène (Orihuela et al., 2016 ; Takahashi et al., 2016 ; Neher et Cunningham 2019). En général, l'activation microgliale et l'expression accrue de cytokines ont pour but de protéger le SNC et de bénéficier à l'organisme hôte. Néanmoins, une activation microgliale amplifiée, exagérée ou chronique peut entraîner des changements pathologiques importants et des complications neurocomportementales telles que la dépression et les déficits cognitifs (DiSabato et al., 2016).

Pour la polarisation en M2, sous l'effet de l'IL-4, l'IL-13 et l'IL-25, la microglie se différencie en macrophage M2, elle a un rôle dans la réponse allergique, clairance parasitaire, atténuation de l'inflammation, remodelage tissulaire, angiogenèse, immuno-régulation et promotion tumorale. Le M2 produit des chimiokines et des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 qui diminue le taux de cellules immunitaires et augmente les récepteurs de la phagocytose (Orihuela et al., 2016 ; Takahashi et al., 2016).

I.2.6 Modèles physiopathologiques suggérés liant l'inflammation au trouble bipolaire :

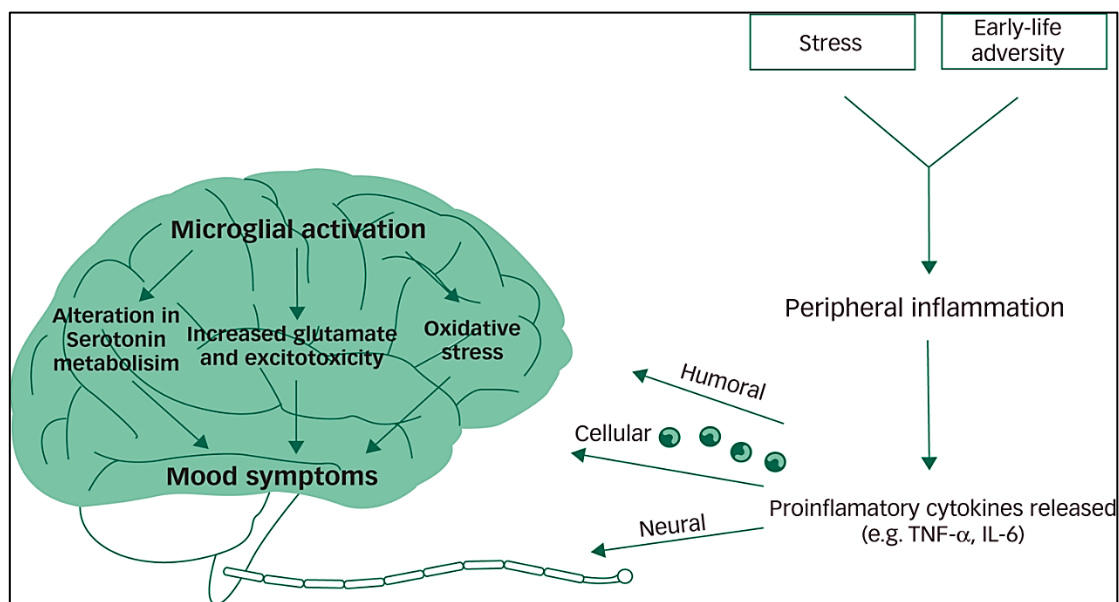


Figure 5 : Les principales associations putatives entre l'inflammation et les troubles de l'humeur.

(Jones et al., 2020)

Les études mécanistiques doivent encore confirmer comment l'inflammation peut induire un épisode d'humeur chez un sous-ensemble d'individus. Cependant, les théories actuelles sur le « modèle inflammatoire » incriminé stipulent que le stress chronique et l'adversité au début de la vie peuvent entraîner une activation du système nerveux sympathique et d'une réponse inflammatoire

Chapitre I : Synthèse bibliographique

persistante, cela mène à la libération subséquente de catécholamines stimulant la libération des monocytes dans la périphérie. Une fois dans la périphérie il est supposé que ces derniers peuvent rencontrer des modèles DAMP et des MAMP s'échappant de l'intestin, conduisant à l'activation des voies de signalisation inflammatoires et ainsi à la libération de cytokines pro-inflammatoires dont le TNF et l'IL-6. (Miller et Raison, 2016) Ces cytokines peuvent traverser BHE par des voies : cellulaires, humorales et neurales entraînant l'activation microgliale, des altérations du métabolisme de la sérotonine, une augmentation du glutamate et un stress oxydatif. L'augmentation de glutamate provoque des dommages excitotoxiques dans les troubles bipolaires par l'activation du récepteur N-méthyl-d-aspartate, qui augmente l'afflux de calcium et la production d'oxyde nitrique qui en résulte, entraînant des dommages à l'ADN, aux protéines et aux lipides nuisant à la membrane cellulaire, l'agrégation de protéines et l'apoptose. (Jones et al., 2020)

L'effet en aval de ces altérations des circuits neuronaux peut entraîner l'apparition et la persistance de symptômes de l'humeur (eg. La manifestation d'épisodes dépressifs, maniaques et mixtes dans les troubles bipolaires) (Jones et al., 2020) (Figure 7).

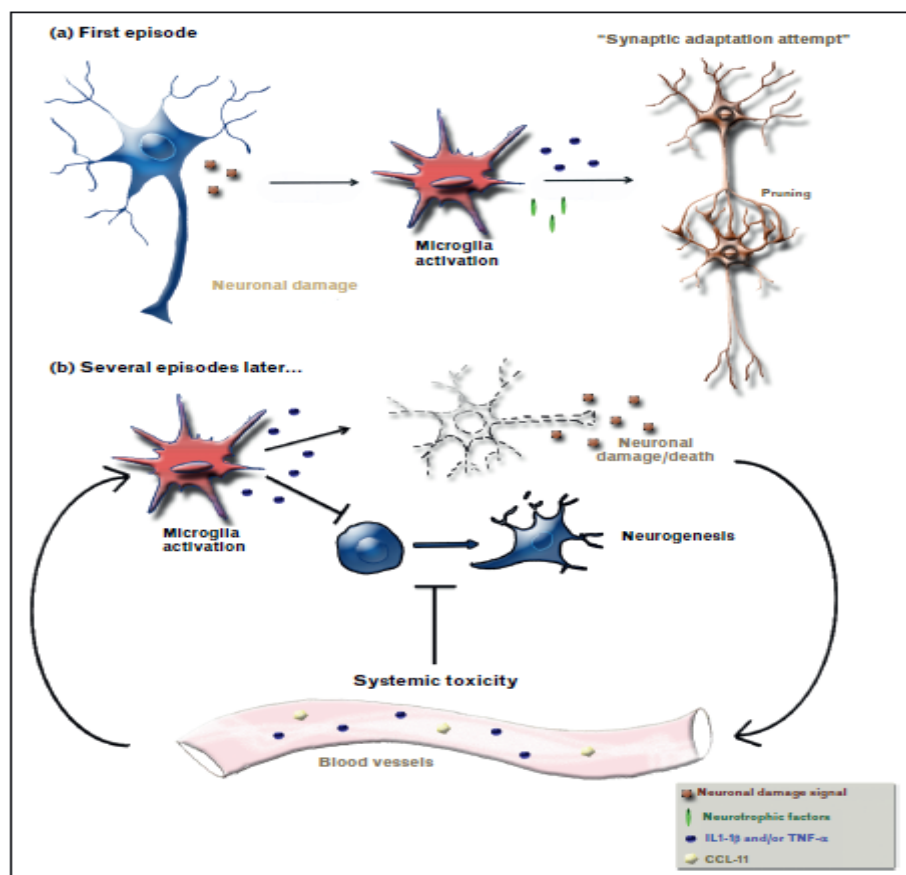


Figure 6 : Hypothèse sur le rôle de l'inflammation dans la physiopathologie des TB (Stertz et al. 2013)

Chapitre I : Synthèse bibliographique

Une autre hypothèse, (figure 8) stipule que lors du premier épisode, le patient va présenter des lésions neuronales qui peuvent être dues à l'agressivité de l'épisode lui-même entraînant la libération de molécules associées aux dommages. Ces molécules vont activer la microglie qui va libérer des cytokines pro-inflammatoires ainsi que des facteurs neurotrophiques ce qui peut affecter la transmission synaptique par des modifications protéolytiques de l'environnement synaptique ou par l'élagage synaptique, processus par lequel le cerveau élimine les neurones. Ce phénomène est considéré comme une tentative d'adaptation synaptique pour faire face à l'agression provoquée par le premier épisode. Les patients souffrant de troubles bipolaires peuvent présenter plusieurs épisodes au cours de leur vie, le phénomène cité plus haut se reproduira donc à chaque nouvel épisode, en conséquence les cytokines pro-inflammatoires seront produites de façon excessive et cela à cause de l'état constamment actif de la microglie, le système nerveux central est alors incapable de réguler le système de réponse à une induction aiguë par feed-back négatif et une toxicité systémique apparaît. Toutes ces altérations pourraient être impliquées dans la sénescence microgliale et son incapacité à réaliser des activités normales, ou à une production excessive de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et l'IL-1 β) qui s'accumulent dans le milieu extracellulaire, inhibent la neurogénèse dans les neurones endommagés, car le système est incapable de réguler négativement la réponse à une induction aiguë. Cette toxicité systémique nous permet de mieux comprendre l'état pro-inflammatoire persistant ainsi que la présence des comorbidités. (Stertz *et al.* 2013).

I.2.7 Hypothèses des mécanismes immuno-inflammatoires sous-jacents aux troubles bipolaires :

Plusieurs études ont été menées au cours des dernières années pour comprendre les changements inflammatoires et immunitaires observés dans les TBP, d'où différentes hypothèses ont été émises. La plupart ont été directement investiguées dans des études cliniques et précliniques, tandis que d'autres restent essentiellement hypothétiques (figure 9). (Fries *et al.*, 2019).

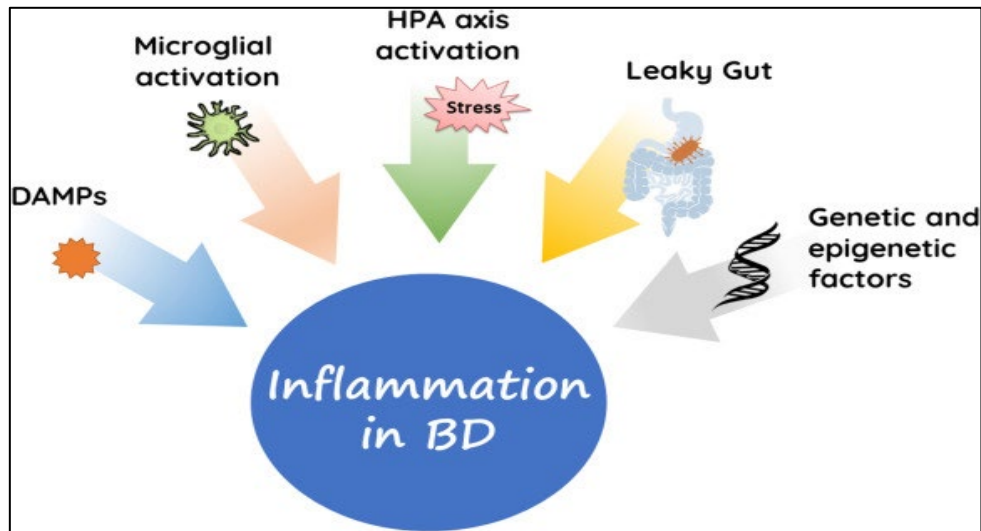


Figure 7 : Mécanismes prétendus sous-jacents au dysfonctionnement immunitaire et à l'inflammation dans les troubles bipolaires (Fries et al., 2019).

I.2.7.1 Activation des voies inflammatoires médiées par les DAMPs

Les DAMP sont des molécules endogènes dangereuses, libérées par des cellules endommagées ou mourantes, activant le système immunitaire inné à travers le TLR. Leur concentration augmente après un stress cellulaire et oxydatif, une exposition à un agent stressant et une lésion tissulaire. Le stress peut induire des DAMPs et peut entraîner une inflammation stérile (Bauer et Teixeira, 2018 ; Roh et Sohn, 2018). En effet, des études effectuées sur des patients atteints de troubles bipolaires en comparaison avec des sujets témoins ont montré dans le sang périphérique, un taux d'apoptose précoce des PBMCs élevé exprimant faiblement des protéines anti-apoptotiques et des taux élevés de caspase3, ainsi qu'une activité pro-apoptotique sérique plus élevée. Il a été également observé un taux élevé de DAMP dont l'ADNn circulant sans cellule qui est une puissante molécule pro-inflammatoire et des HSP70 et HSP90 α . Dans le SNC, la densité des neurones et de la glie était plus faible dans les zones frontales et sous corticales du cerveau. Tandis que dans une étude post-mortem, des marqueurs apoptotiques ont été retrouvés dans le tissu cérébral (Fries et al., 2019).

I.2.7.2 Hypothèse d'activation microgliale

L'hypothèse qui a été avancée est que l'inflammation périphérique va libérer des cytokines qui traverseront la BHE à travers les parties perméables où elles seront transportées par les vaisseaux lymphatiques. Arrivées au SNC, elle active la microglie de l'amygdale qui va se polariser en M1, ce qui augmente la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires et les molécules de surface et entraîne la génération des ROS, NOS ainsi que le développement d'une activité phagocytaire. Cela entraîne un dommage neuronal qui se traduit par une neuro-inflammation. Cette neuro-inflammation va s'étendre vers le cortex pré-frontal et aux tissus connexes car la polarisation en M2 est insuffisante.

Il ne faut cependant pas oublier que les cytokines traversant la BHE augmentent sa perméabilité, ce qui permet le passage de plus de médiateurs inflammatoires dans le cerveau qui vont influencer le niveau des neurotransmetteurs comme la sérotonine, la dopamine et la norépinéphrine ce qui influence indirectement la cognition, les émotions et le comportement (Fries *et al.*, 2019 ; Doifode *et al.*, 2021).

I.2.7.3 Axe intestin- cerveau

L'intestin possède le plus grand système immunitaire du corps dont l'établissement du microbiote intestinal est fondamental pour son fonctionnement et la modulation des réponses immunitaires innées et adaptatives (Kamada *et al.*, 2013). En conséquence, au moins une partie des altérations inflammatoires observées chez les patients atteints de TBP a été proposée comme étant liée au déséquilibre ou l'épuisement de la population microbienne intestinale (Nguyen *et al.*, 2018), et responsable directement de la production des cytokines par le système gastrointestinal contribuant ainsi potentiellement au profil des cytokines périphériques observé chez les patients de TBP (Schirmer *et al.*, 2016). Des études récentes ont rapporté que les patients atteints de TBP présentent une fraction réduite de *Faecalibacterium* qui a été associée à l'amélioration de la qualité du sommeil, la dépression, la manie et l'anxiété (Evans *et al.*, 2017) d'autres ont constaté des niveaux élevés des biomarqueurs sanguins de translocation bactérienne et des anticorps contre les organismes fongiques suggérant une fuite de microbiote entérique dans la circulation systémique en altérant la perméabilité intestinale et entraînant une inflammation de l'intestin par la libération des cytokines pro-inflammatoires, notamment IL-6, IL-1 et TNF- α (Doifode *et al.*, 2021). Hamdani *et al.* (2015) ont rapporté un cas de rémission d'un patient maniaque après traitement au charbon actif (pour absorber les cytokines inflammatoires intestinales) ce qui soutient l'hypothèse selon laquelle un dysfonctionnement de l'axe intestin-cerveau est un médiateur potentiellement clé de l'inflammation dans les TBP (Fries *et al.*, 2019).

I.2.7.4 Mécanismes génétiques et épigénétiques favorisant le phénotype inflammatoire

Cette hypothèse suggère qu'une partie de la dérégulation immunitaire observée dans les TBP peut être due à des marqueurs génétiques ou épigénétiques spécifiques, qui peuvent conduire au phénotype inflammatoire observé lorsqu'ils sont associés à certains stimuli environnementaux. Plusieurs études ont rapporté une fréquence plus élevée de polymorphismes nucléotidiques uniques localisés dans les gènes codant pour les cytokines chez les patients atteints de TBP et même des altérations épigénétiques telles que la méthylation de l'ADN où la méthylation du locus de cytochrome CYP11A1 a été associée aux marqueurs inflammatoires au cours d'un épisode maniaque aigu (Sabunciyan *et al.*, 2015), des modifications d'expression génique par les

microARN et des modifications des histones dans les gènes inflammatoires ont été détectées chez les patients bipolaires (Fries et al., 2019).

I.2.7.5 L'activation de l'axe de stress

L'axe hypothalamus-hypophyse-surrénalien (HHS) étant responsable de la régulation des taux de glucocorticoïdes peut avoir un impact significatif sur le système immunitaire et la réponse inflammatoire. Des preuves d'hypercortisolémie basale et la présence des récepteurs glucocorticoïdes (GR) anormalement réactifs dans les tissus périphériques chez des patients de TBP ont été rapportés par plusieurs études. En outre, il a été également démontré que les cytokines pro-inflammatoires régulent à la hausse l'activité HHS et augmentent ainsi les niveaux de cortisol systémique contribuant potentiellement à une activation chronique de HHS dans les TBP qui peut avoir des effets délétères sur l'organisme et déclencher des réponses inflammatoires, par exemple en endommageant les cellules et en permettant la libération de DAMPs. (Fries et al., 2019).

I.3 Les marqueurs de l'inflammation liés aux troubles bipolaires

I.3.1 Les cytokines

Les cytokines sont de petites protéines, considérées comme des marqueurs de l'inflammation qui régulent la réponse inflammatoire en cas de lésion. Elles ont une action paracrine, autocrine mais rarement endocrine. On retrouve deux catégories de cytokines : les cytokines pro-inflammatoires qui ont un rôle dans le recrutement et l'activation des cellules immunitaires menant à la production et la libération d'autres cytokines. Ex : IL-1 β , TNF α , IL6 et les chimiokines CXCL1/2 et CCL2/5. Et les cytokines anti-inflammatoires qui régulent la réponse immunitaire et empêchent l'inflammation aiguë de basculer vers une inflammation chronique. Ex : IL-4, IL-10, TGF- β et l'IFN β . Toutes ces cytokines sont produites dans le CNS par la microglie, les astrocytes et les neurones (Zhang et An 2007 ; Renaud et al., 2015 ; Kany et al., 2019).

I.3.2 Les protéines de la phase aiguë

La réponse systémique de la phase aiguë accompagnant l'inflammation implique la synthèse d'un ensemble de protéines plasmatiques appelés protéines de phase aiguë (APP) dans le foie. Leur expression par les hépatocytes est principalement induite par les cytokines pro-inflammatoires Il-6, Il-1 et TNF α . Elles exercent des fonctions homéostatiques diverses, tel que la modulation des activités des cellules immunitaires innées, le transport d'une variété de facteurs métaboliques et de micronutriments, des enzymes et des protéines impliquées dans la coagulation et l'élimination des composants nocifs tels que l'hémoglobine libre, l'hème, les ions métalliques et les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (Wang et al., 2001 ; Raynes, 2015).

Chapitre I : Synthèse bibliographique

Le changement de la concentration plasmatique de ces protéines au cours de l'inflammation nous permet de les classer en deux catégories : protéines de phase aiguë positives dont la concentration plasmatique augmente et négatives dont elle diminue. Leurs concentrations reviennent aux normes lorsque l'inflammation s'achève et fournissent ainsi un marqueur clinique rapide de l'inflammation. **(Raynes, 2015)**.

I.3.2.1 Les protéines de la phase aiguë positives

I.3.2.1.1 La protéine C réactive

La CRP est une protéine plasmatique de la phase aiguë de l'inflammation, elle appartient au système immunitaire inné et est synthétisée principalement par les cellules du foie, les hépatocytes, mais aussi par les cellules musculaires lisses, les macrophages, les cellules endothéliales, les lymphocytes et les adipocytes sous l'effet de cytokines pro-inflammatoires, essentiellement l'IL-6 ; elle est par la suite libérée dans le sang **(Sproston et Ashworth, 2018)**. La CRP a une demi-vie de 19 heures **(J Bienvenu et F. Bienvenu, 2016)**.

La CRP reconnaît plusieurs ligands endogènes (membranes lésées, chromatine exposée, débris cellulaires, LDL oxydées) ou exogènes (bactéries et parasites) avec lesquels elle va former un complexe reconnu par le fragment du complément C1q ou les récepteurs FcγRI et FcγRIIa des IgG retrouvés au niveau des neutrophiles, monocytes/macrophages et lymphocytes, ce qui favorise la phagocytose des bactéries et des cellules présentant ces ligands, de plus elle stimule la production de cytokines pro-apoptotiques et de médiateurs inflammatoires (IL-1β, TNFα et les ROS). La CRP a également un pouvoir chimio-attractant sur les monocytes **(J Bienvenu et F. Bienvenu, 2016 ; Sproston et Ashworth, 2018)**.

I.3.2.1.2 Les protéines du système de complément

Le système du complément est l'une des armes les plus puissantes du système immunitaire inné. Il s'agit d'un réseau de protéines, qui travaillent ensemble pour lutter contre les maladies infectieuses. **(Walport, 2001)** Il est composé de plus de 30 protéines fonctionnelles numérotées en (C1, C2, C3...etc.), produites dans le foie et par des sources extra-hépatiques telles que les macrophages et les fibroblastes. **(Khan, 2009)** Elles sont présentes dans le plasma et à la surface des cellules sous forme de précurseurs inactifs. Leur interaction étroite avec une surface membranaire activatrice induit à l'activation du système de complément et le déclenchement d'une cascade de clivages protéolytiques aboutissant à la libération des fragments à l'origine des événements inflammatoires puissants désignés par des suffixes minuscules (a ou b). **(Walport, 2001 ; Llitjos et Venet, 2020)**.

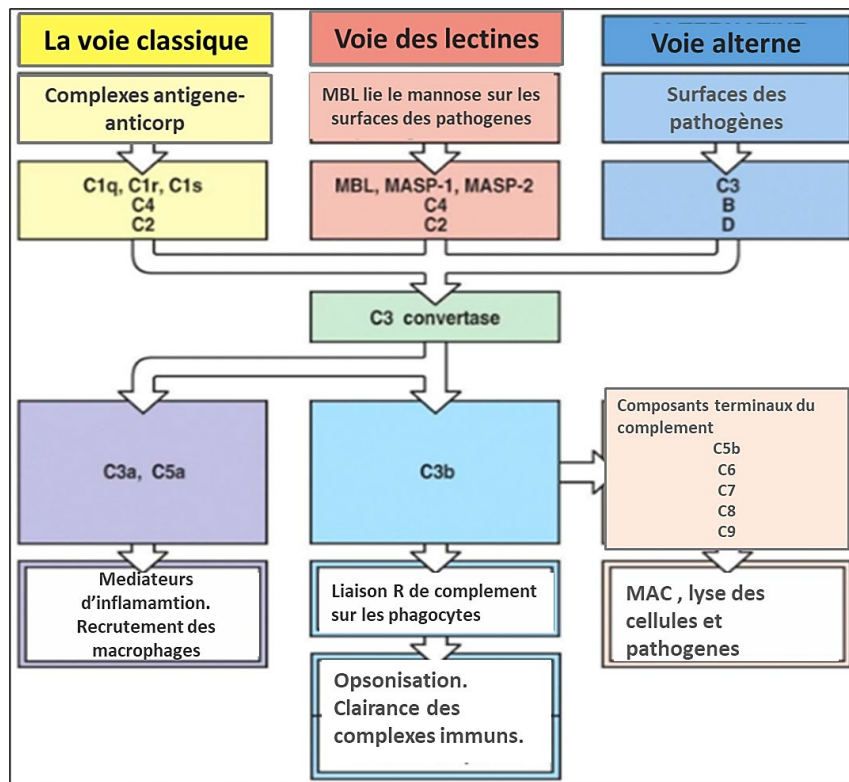


Figure 8 : Vue d'ensemble schématique de la cascade du complément et ses rôles immunitaires. (Janeway, 2001) (modifié)

Le système de complément peut être activé par trois voies principales chacune déclenchée par un ensemble de stimuli différents (Figure 5). Toutes ces voies convergent en C3 pour former le complexe d'attaque membranaire CAM et des produits d'activation (C3a, C3b et C5a) conférant à ce système un rôle majeur dans le contrôle des réponses inflammatoires et la modulation des réponses immunes spécifiques. (Sarma et Ward, 2011). Chez l'homme, la protéine C4 se trouve principalement dans les synapses neuronales, les corps cellulaires, les dendrites et les axones. C4 régule C3 pour se fixer sur ses cibles et facilite le processus d'englobement par les cellules phagocytaires. L'activité excessive du complément dans le développement de la schizophrénie peut expliquer en partie la réduction pathogène des synapses dans le cerveau. (Lyu et al., 2021). Si l'activation du complément a habituellement des effets bénéfiques, elle peut avoir également des effets délétères et son activation incontrôlée peut être à l'origine d'effets pathogènes. (Janeway, 2001).

1.3.2.1.3 L'haptoglobine :

L'haptoglobine (Hp) est une glycoprotéine sanguine de l'inflammation aigue et de transport synthétisée par le foie, l'augmentation de sa concentration plasmatique est observée au cours des syndromes inflammatoires et le contraire en cas de l'hémolyse intravasculaire, l'insuffisance hépatique et la fibrose du foie. La demi-vie de l'Hp peut varier entre 2 à 5 jours.

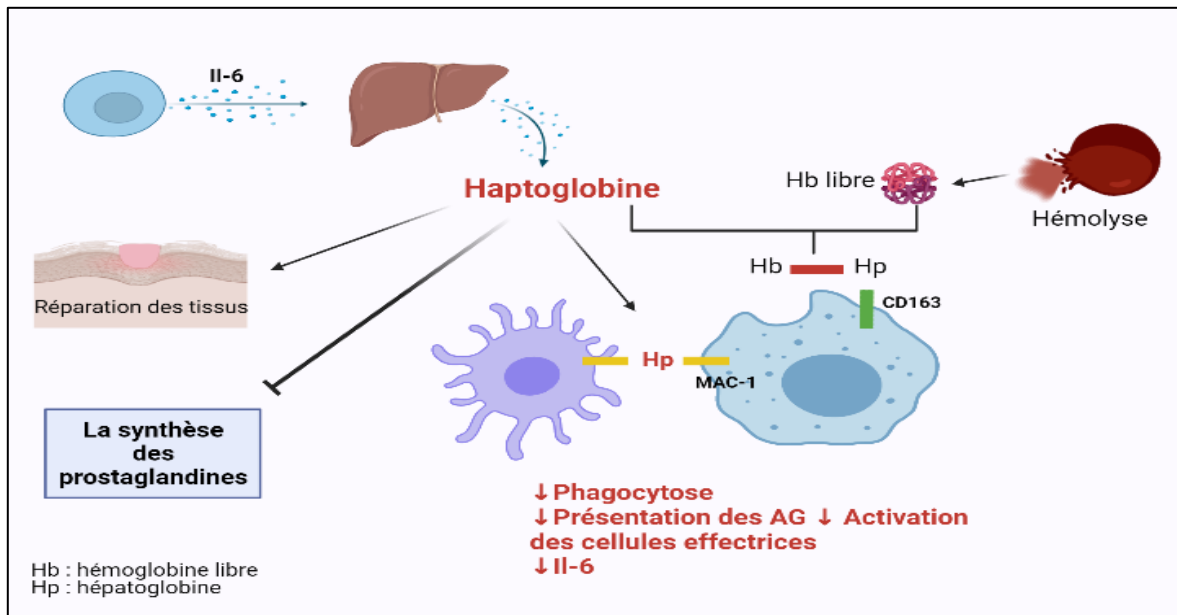


Figure 9 : Représentation schématique des différents processus cellulaires et immunitaires modulés par l'Hp. (Originale)

Rôle :

Elle a une action antioxydante, antibactérienne et anti inflammatoire. Son rôle majeur est de fixer en forte affinité l'hémoglobine libre dans la circulation, le complexe formé est ensuite éliminé en se liant au CD163 exprimé sur le système monocyte-macrophage (Galicia et Ceuppens, 2011) empêchant ainsi les effets pro-oxydants de l'Hb libre et l'accumulation des radicaux hydroxyles tout en assurant le recyclage du fer en le rendant indisponible pour la croissance bactérienne. (Manceau et al., 2019). Outre la fonction de piégeage de l'Hb libre, Plusieurs études ont révélé la fonction modulatrice de l'Hp dans le contrôle de la réponse immunitaire par sa liaison au récepteur Mac-1 des macrophages et des cellules dendritiques réduisant par la suite leurs activités effectrices et la synthèse de Il-6 (Galicia et Ceuppens, 2011) (figure 6) et dans de nombreux processus cellulaires y compris la synthèse des prostaglandines, l'activation, le recrutement, la migration des leucocytes et leur infiltration du SNC, la sécrétion des cytokines et la réparation des tissus. (Wang et al., 2001).

I.3.2.2 Les protéines de la phase aiguë négatives :

I.3.2.2.1 L'albumine :

L'albumine sérique humaine est une petite protéine globulaire synthétisée dans le foie puis sécrétée dans la circulation sanguine où elle fonctionne comme un modulateur de la pression oncotique plasmatique et un transporteur de divers ligands : endogènes tels que la bilirubine, des ions et des acides gras et exogènes tels que les médicaments (Moman et al., 2020)

Chapitre I : Synthèse bibliographique

Elle est considérée comme étant l'antioxydant extracellulaire le plus important, représentant près des trois quarts de la capacité antioxydante du plasma. La baisse de sa concentration sérique pendant l'inflammation revient à l'augmentation de la perméabilité capillaire permettant sa fuite aux espaces interstitiels jouant son rôle d'antioxydant et fournissant suite à sa dégradation accélérée les acides aminés nécessaires pour la synthèse cellulaire et matricielle. (Soeters et *al.*, 2019).

Chapitre II :

Matériel et méthodes

II. Matériel et méthodes

Objectif :

Notre travail vise à explorer le profil inflammatoire de patients atteints de TBP et voir s'il diffère par rapport aux témoins. Et l'évaluer dans divers états d'humeur.

Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective cas-témoins effectuée au sein de l'unité d'immunochimie du service d'immunologie du CHU MUSTAPHA PACHA-Alger sur une durée s'étalant du 28/03/2021 au 30/05/2021.

II.1. Matériel :

II. 1.1. Population étudiée :

II.1.1.1. Patients :

L'étude a porté sur 23 patients atteints de troubles bipolaires selon les critères de DSM IV recrutés au niveau des différents services de psychiatrie légale du CHU FRANTZ FANON – BLIDA, chez lesquels on a effectué un profil inflammatoire sanguin.

Critères d'inclusion :

- Patients de plus de 18 ans souffrant de troubles bipolaires.

Critères d'exclusion :

- Femmes enceintes ou allaitantes
- Patient vacciné dans les 4 semaines qui précèdent l'inclusion.
- Traitement en cours par immuno-modulateurs ou immuno-suppresseurs.
- Pathologie infectieuses dans les 4 semaines qui précèdent l'inclusion.
- Pathologies neurologiques comme l'épilepsie et l'encéphalite aigue

II. 1.1.2 Témoins

32 personnes saines sur le plan mental ont été recrutées au CHU FRANTZ FANON –BLIDA pour l'obtention d'un certificat de bonne santé mentale.

- Critères d'inclusion :
 - Patients n'ayant aucun antécédent psychiatrique présentant un examen mental normal.
 - Age supérieur à 16 ans.

- Critères d'exclusion
 - Aucune notion d'antécédent psychiatrique.
 - Aucune notion de pathologie auto-immune connue.

Formulaire de consentement (Annexe 3)

II.1.2. Matériel biologique :

Le matériel biologique est constitué du sang obtenu à partir d'un prélèvement veineux standard au pli du coude avec garrot, recueilli sur un tube sec qui est ensuite centrifugés à 3850 tours/min pendant 15 minutes à 20°. Le sérum récupéré et aliquoté est conservé dans des cupules coniques soit à +4°C pour une durée de 24 à 48h, soit à -20°C pour des durées plus longues.

II.1.3. Matériel non biologique (Annexe 2)

II.2. Méthodes :

Nous avons effectué auprès de tous nos patients et témoins un profil protéique sérique incluant le dosage des paramètres suivants : l'albumine, haptoglobine, fragment du complément C3, IgA, IgG et IgM ainsi que la CRPus par turbidimétrie en milieu liquide sur l'automate SPAplus® qui est distribué par la société « The Binding Site ». Cette société produit et commercialise une gamme de réactifs SPAplus® sous forme de kits présentés dans les annexes 5 et 6.

II.2.1 Immuno-turbidimétrie :

II.2.1.1. Principe du dosage :

La turbidimétrie fait partie des techniques d'immunoprécipitation en milieu liquide. C'est une méthode quantitative qui a pour principe la mesure du degré de turbidité d'une suspension, elle est déterminée grâce à un système optique, un spectrophotomètre classique qui mesure la diminution due à l'absorbance par les complexes immuns (protéines à doser et antisérums spécifiques), de l'intensité du rayon lumineux de longueur d'onde connue traversant la suspension. Les taux sériques seront inversement proportionnels à l'intensité de la lumière transmise (Figure 10).

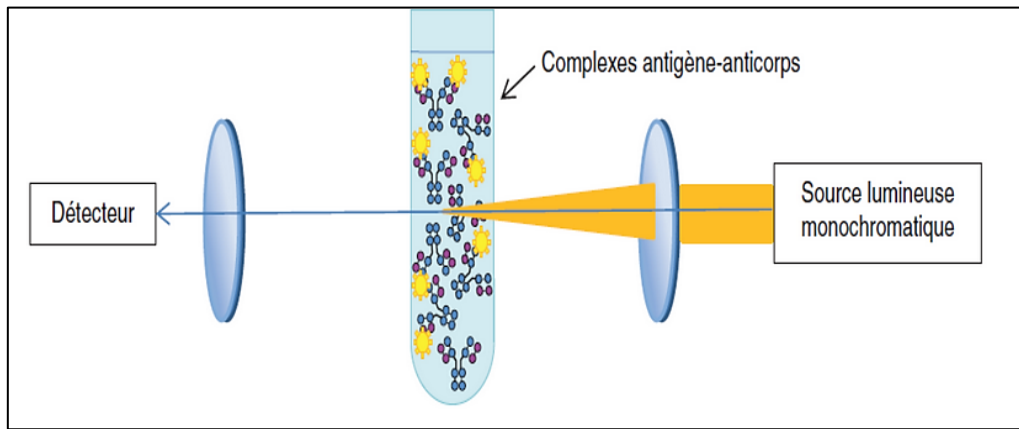


Figure 10 : Principe de l'immuno-turbidimétrie. (Laboratoire d'immunologie CHU M. PACHA)

II.2.1.2 Appareillage :

L'appareil est un turbidimètre de paillasse, il dispose de 4 modules (Annexe 4) :

- Un module pour les réactifs : réfrigéré à $+10^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, il est muni d'un couvercle anti-évaporation permettant un stockage des réactifs ouverts à bord pendant 30 jours.
- Un module pour les échantillons : il dispose de 45 positions dont 30 positions sur la couronne externe.
- Un module de réaction : il dispose de 60 cuvettes acryliques individuelles lavables utilisées pour la dilution des échantillons et/ou pour la réaction.
- Un module optique

II.2.1.3. Mode opératoire :

Les échantillons, dont le volume minimal est de 1cc, sont insérés sur un carrousel dans le compartiment « échantillon » de l'automate après que ce dernier ait atteint la température optimale nécessaire pour la réalisation de l'analyse. L'automate est mis en marche en appuyant sur le bouton « start », les résultats sont obtenus dans 30 minutes environ.

Remarque : La procédure de mise en marche, de la gestion du contrôle de la qualité, de la réalisation des analyses en détails, de la visualisation et l'impression des résultats ainsi que la procédure d'arrêt est résumée dans les annexes 7,8,9,10,11.

II.2.1.4 Interprétation des résultats :

La lecture des résultats du dosage des échantillons se fait après la validation de la manipulation suite à la vérification des résultats du dosage du contrôle interne ainsi que celui des calibrateurs et

Chapitre II : Matériel et méthodes

qui devraient se situer dans les normes fixées par l'automate (Tableau III). Les concentrations sériques des échantillons sont obtenues à partir de l'extrapolation des densités optiques correspondant aux échantillons sur une courbe d'étalonnage établie par le logiciel de l'automate.

Tableau III : Les normes des paramètres étudiés selon le laboratoire.

| Protéines | Normes |
|--------------|---------------|
| Albumine | 35-50 g/l |
| Haptoglobine | 0.30-2.00 g/l |
| C3 | 0.89-1.87 g/l |
| IgG | 6.6-12.8 g/l |
| IgA | 0.7-3.4 g/l |
| IgM | 0.5-2.1 g/l |
| CRPus | <3 mg/l |

II.2.2. Etude statistique :

On a appliqué le test de student pour comparer entre les témoins et les bipolaires, et le test ANOVA pour la comparaison entre témoins, bipolaires en épisode maniaque et en euthymie. Pour le calcul des tests et la génération des graphes Prism Graphpad 5.01 et Spss statistics 28.0 ont été utilisés,

Les probabilités de risque ont été évaluées au seuil $\alpha=0.05$ avec un intervalle de confiance de 95% et les résultats ont été considérés comme significatifs pour $p<0.05$.

$P \geq 0.05$: non significatif

$P \leq 0.05$: significatif

$P \leq 0.001$: très significatif

$P \leq 0.0001$: hautement significatif

Chapitre III :

Résultats et discussion

III Résultats et discussion

III.1 Caractéristiques socio-démographiques de la population étudiée

III.1.1 Répartition des sujets bipolaires selon le sexe

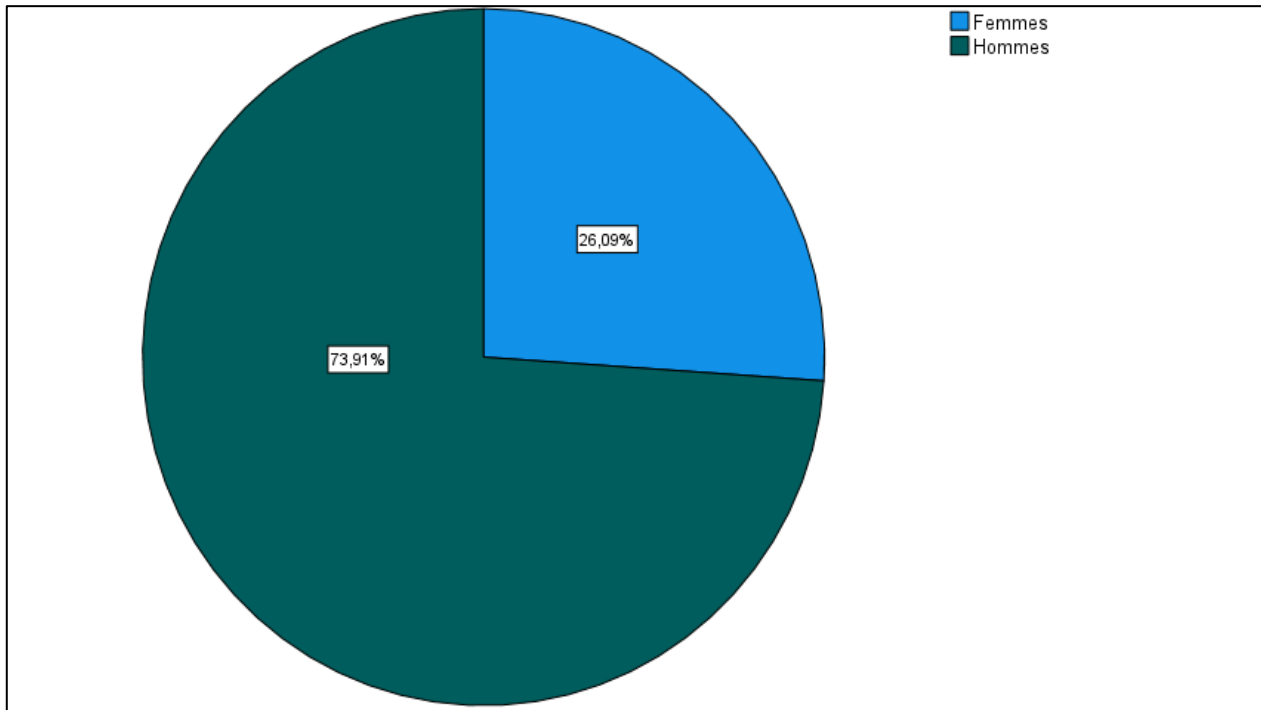


Figure 11 : Diagramme circulaire représentant la répartition des sujets bipolaires selon le sexe.

La population étudiée est représentée majoritairement par des hommes (73.91%) s’opposant au fait que les TBP1 soient communément associés à une prévalence égale chez les deux sexes (**Grant et al. 2005 ; Mitchell et al. 2004**)

Cette incohérence est due principalement au fait que notre échantillon soit recruté à partir des services de psychiatrie médico-légale où ils reçoivent exclusivement des hommes qui sont plus susceptibles de commettre des crimes que les femmes, comme le soutiennent les statistiques (**Walker et al., 2013**).

III.1.2 Répartition des sujets bipolaires selon l'habitation

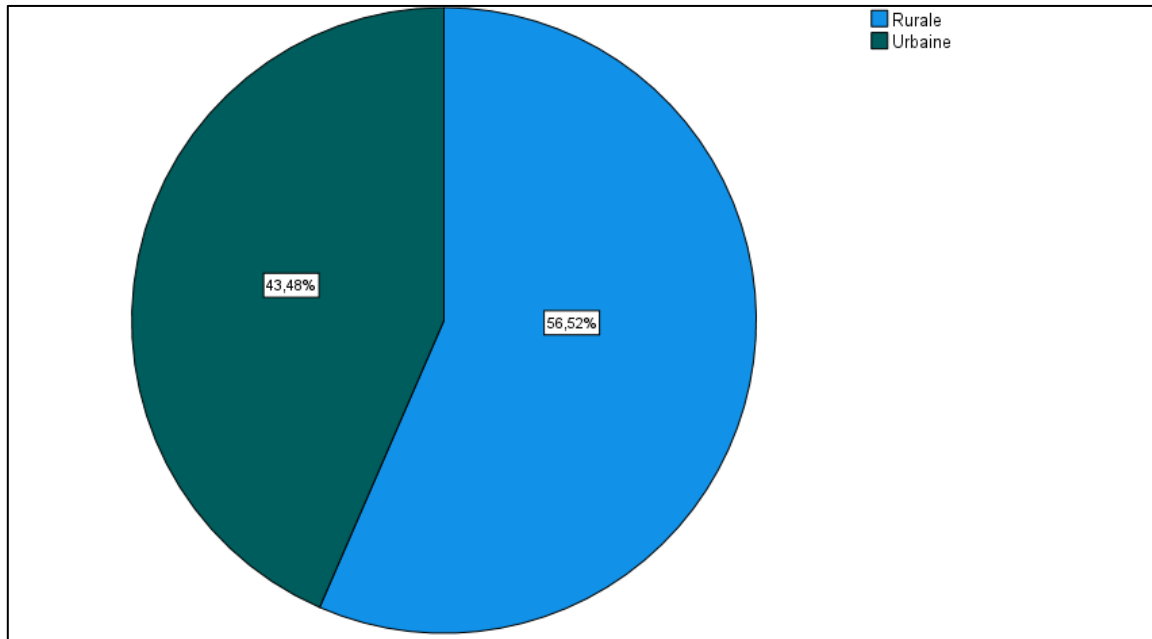


Figure 12 : Diagramme circulaire représentant la répartition des sujets bipolaires selon l'habitation.

La majorité des patients bipolaires de notre étude habite dans des régions rurales avec une proportion de 56.52%. nos résultats rejoignent ceux de Dekhlaoui et *al.* (2010) qui ont trouvé des taux de 60% dans leur population tunisienne recrutée présentant des TBP venant de régions rurales. Nous retrouvons dans l'étude de Negash et *al.* portant sur une population éthiopienne, une proportion de 83,1% venant de régions rurales et 16,9 % de régions urbaines (Negash et *al.* 2005). Ces chercheurs rapportent ce pourcentage très élevé dans leur population à la pauvreté de la population rurale et à la famine qui sévit au sein de cette population. Ceci contraste avec les résultats retrouvés dans les populations des pays développés. Ainsi Peen et *al.* (2009) ainsi que Vassos et *al.* (2016) ont observé le contraire dans leurs études respectives et l'incidence était plus élevée dans les régions urbaines. Ils n'émettent aucune hypothèse ou explication quand à ce résultat. Ce fort taux retrouvé dans la population rurale de notre étude pourrait s'expliquer par les difficultés d'accès aux soins de santé mentale, ou éventuellement à la précarité des conditions de vie comme relevé dans l'étude éthiopienne.

III.1.3 Répartition des sujets bipolaires selon le niveau d'instruction :

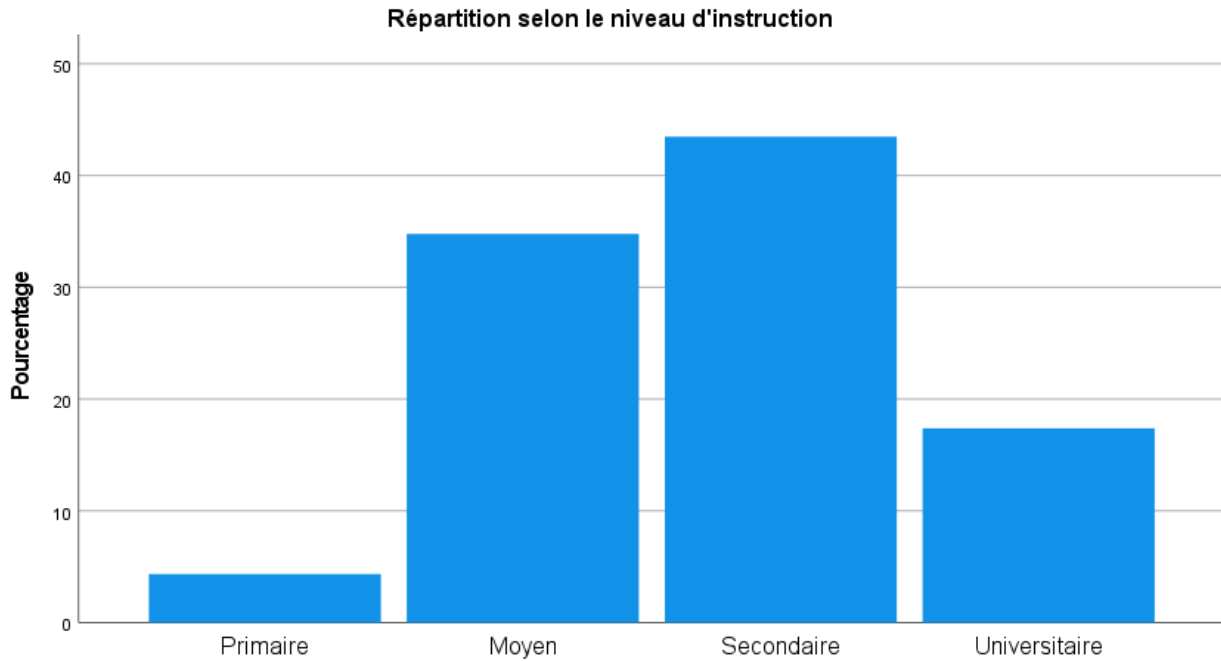


Figure 13 : Diagramme en barres représentant la répartition des sujets bipolaires selon le niveau d'instruction.

Dans notre étude, la majorité des sujets étudiés ont un niveau secondaire ou moyen avec des pourcentages de 43.48% et 34.78%, respectivement. Glahn et *al.* (2006), ont investigué le niveau d'étude chez les bipolaires et sont arrivés aux mêmes résultats, lors de la comparaison avec les sujets contrôles ils ont observé que les patients atteints de TBP avaient atteint un niveau d'études significativement inférieur à celui des sujets de la population témoin. Il est difficile d'attribuer ces résultats à la maladie en elle-même étant donné qu'elle n'apparaît qu'au début de l'âge adulte, cependant nous ne pouvons exclure l'impact qu'auraient pu avoir d'autres comorbidités ou symptômes subcliniques avant l'apparition de la maladie ce qui les a poussés à abandonner.

III.1.4 Répartition selon l'état des patients lors du prélèvement :

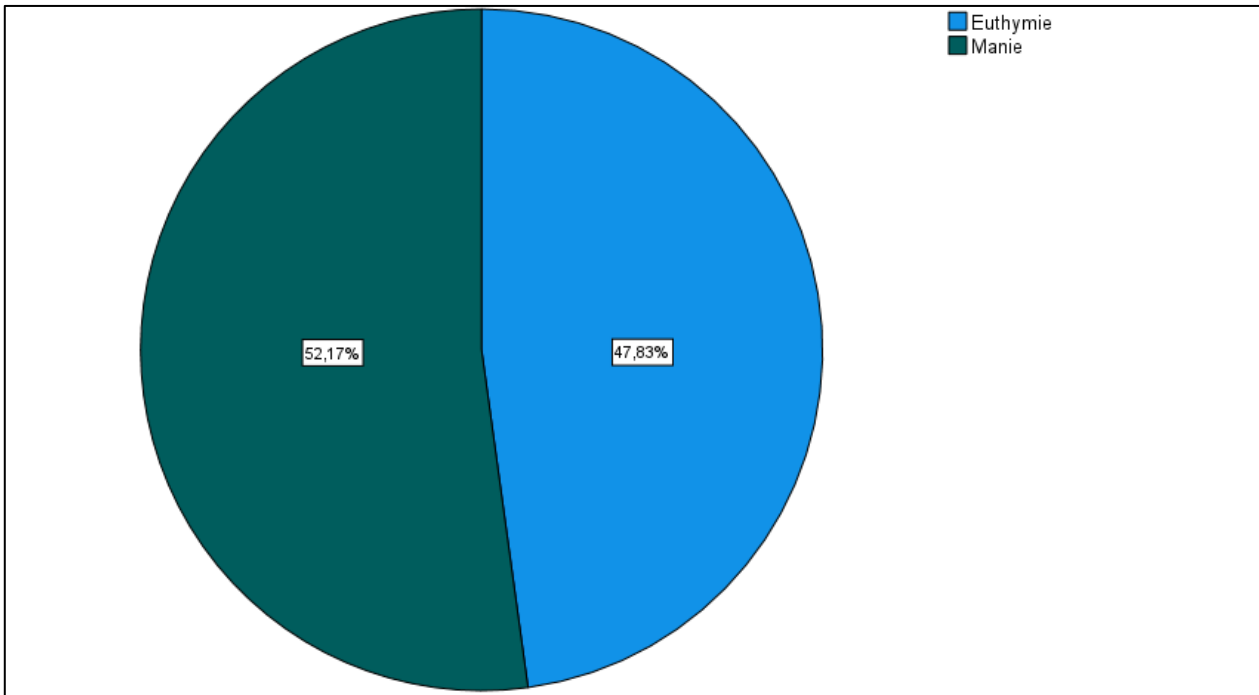


Figure 14 : Diagramme circulaire représentant la répartition des sujets bipolaires selon leur état lors du prélèvement.

Les pourcentages de l'état des patients lors du prélèvement (en manie ou en euthymie) sont proches : 52.17% de patients en épisode maniaque pour 47.83% en euthymie. Nous n'avons pas pu inclure de sujet en épisode dépressif et cela revient au fait que les patients ont été recrutés au niveau des services de psychiatrie légale où il est plus fréquent de rencontrer des bipolaires en accès maniaques que dépressifs. Les sujets en accès maniaques sont plus susceptibles de passer à l'acte alors que les sujets en accès dépressifs ont tendance à se replier sur eux même et à s'autodétruire.

La revue Harvard Review of Psychiatry a d'ailleurs publié un article qui associe la manie à une probabilité accrue d'arrestation et d'incarcération. Cela est dû aux symptômes rencontrés lors de la manie : l'augmentation significative de l'énergie, de l'irritabilité, de l'impulsivité et de la grandeur d'âme, ainsi qu'une participation excessive à des activités à haut risque telles que la conduite dangereuse, les achats effrénés et les indiscretions sexuelles. Lors d'épisodes maniaques aigues une perte totale de contrôle du comportement peut avoir lieu les poussant ainsi à la criminalité (Lamberti et al. 2020).

III.1.5 Répartition selon la présence ou l'absence d'inflammation

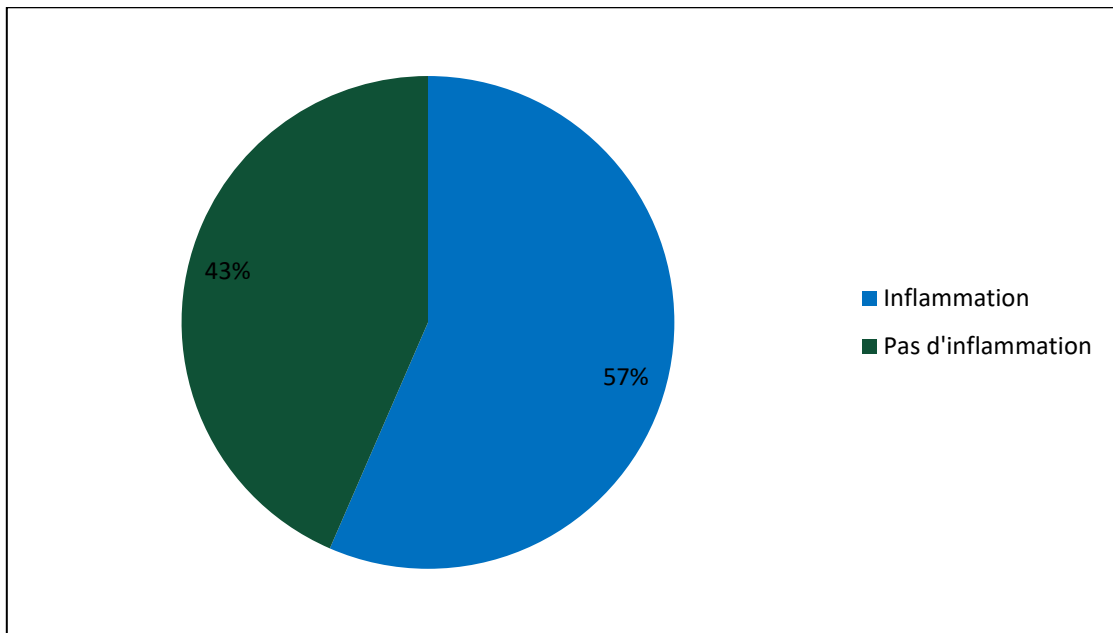


Figure 15 : Diagramme circulaire représentant la répartition des sujets bipolaires selon la présence ou l'absence d'inflammation.

A travers les résultats obtenus dans notre étude, nous avons observé que la majorité des patients bipolaires recrutés présentaient une inflammation (57%), en contraste, 43% des patients avaient un profil inflammatoire normal et ne présentaient aucun signe d'inflammation, ces résultats coïncident avec plusieurs études antérieures démontrant que seuls 19 à 47 % des patients souffrant de troubles de l'humeur présentent une CRP élevée (Cizza et al., 2009 ; Raison et al., 2013 ; Rethorst et al., 2014 ; Uher et al., 2014 ; Wysokiński et al., 2015; Osimo et al., 2018). Ce qui suggère l'existence d'une inflammation dans une sous-population spécifique de TBP et peut-être aussi dans d'autres troubles psychiatriques (Osimo et al., 2018 ; Gan et al., 2019).

III.1.6 Répartition des patients bipolaires selon les concentrations de CRPus

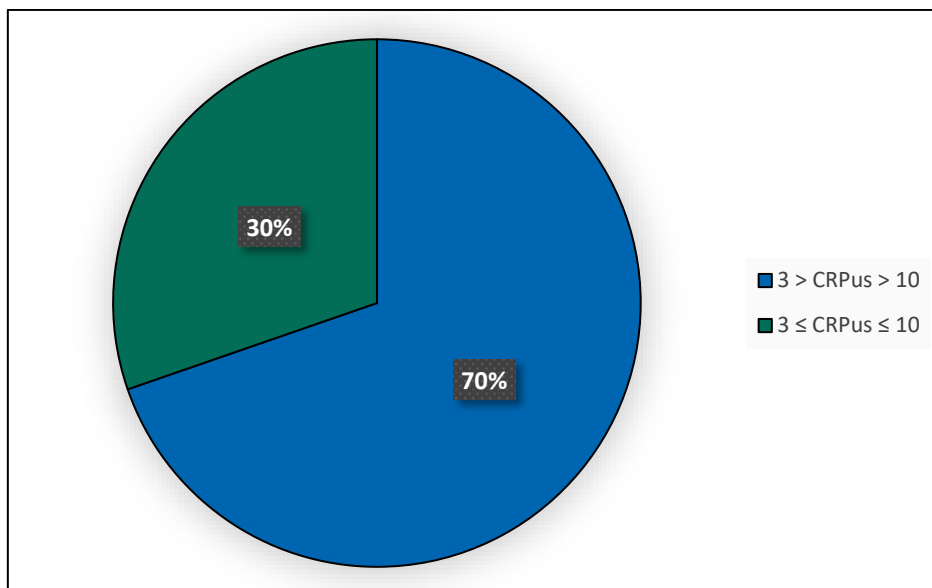


Figure 16 : Diagramme circulaire représentant la répartition des patients bipolaires selon les concentrations de CRPus.

Nos résultats indiquent que 70% des patients bipolaires présentaient une inflammation de bas grade (IBG) qui est définie dans notre étude par une CRPus supérieure à 3 mais inférieure à 10 mg/L. Cette définition est bien reconnue et communément appliquée dans plusieurs études antérieures (Rifai et Ridker, 2003 ; Sørensen et al., 2014 ; Kaspersen et al., 2016 ; Dinh et al., 2019). Cela corrobore avec le fait qu'une inflammation de bas grade ne soit présente que dans un sous-ensemble de patients, car ce ne sont pas toutes les personnes atteintes d'un trouble psychiatrique majeur qui présentent de signes d'inflammation. L'étude de Osimo et al., (2018) a rapporté une prévalence de 21% chez les patients bipolaires, ce qui est beaucoup plus bas par rapport à nos résultats et cela est principalement dû au fait que notre échantillon soit largement réduit en comparaison. Cependant, ils ont affirmé que la prévalence de l'inflammation de bas grade chez les patients atteints de troubles psychiatriques, ainsi que les caractéristiques cliniques des patients qui présentent des signes d'inflammation restent mal comprises. Des études antérieures ont souvent comparé les concentrations de marqueurs inflammatoires entre les cas et les témoins, mais les données provenant d'échantillons cliniques sont limitées quant à la proportion de patients atteints de différents troubles psychiatriques présentant des signes d'inflammation systémique de bas grade (Osimo et al., 2018).

La CRP est un marqueur général de l'inflammation rencontrée dans plusieurs processus pathologiques, notamment l'infection, les lésions tissulaires, le cancer et les maladies inflammatoires chroniques. Les faibles niveaux de CRP mesurés avec précision (CRPus) nous

Chapitre III : Résultats et discussion

donnent la possibilité d'identifier les personnes présentant une IBG qui est associée à un risque accru de plusieurs maladies : par exemple, les maladies coronariennes, la polyarthrite rhumatoïde et le cancer, et est largement utilisé dans l'évaluation du risque cardiovasculaire (**Dinh et al., 2019**). Des études récentes ont affirmé la présence d'un lien entre les troubles bipolaires et une inflammation de bas grade (**Gan et al., 2019 ; Doifode et al., 2021 ; Rantala et al., 2021**), par sa capacité d'engendrer un dysfonctionnement de l'horloge interne (**Mavroudis et al., 2013**) et les troubles du sommeil qui en résultent comme l'explique Rantala et al. (2021). Le stress est souvent un facteur déclenchant de la manie et des problèmes de sommeil, il provoque également une inflammation de bas grade. Ainsi le stress chronique et l'inflammation sont les principaux mécanismes biologiques à l'origine des troubles bipolaires. Ces derniers sont favorisés par les modes de vie occidentaux contemporains, notamment les environnements sociaux stressants, les habitudes alimentaires malsaines, l'activité physique limitée et l'obésité (**Rantala et al., 2021**). Dans une autre étude l'inflammation de bas grade a été associée à des tentatives de suicide récentes et à des antécédents familiaux de troubles mentaux (**Gan et al., 2019**).

Puisque l'inflammation périphérique de bas grade peut provoquer une neuroinflammation (**Huang et al., 2018**), il a été supposé que la neuroinflammation est entraînée par la perturbation de l'horloge interne (**Muneer, 2016**). Le stress psychologique entraîne une augmentation des niveaux de cytokines pro-inflammatoires tant chez l'homme que chez les animaux de laboratoire (**Maes et al., 1998 ; Cheng et al., 2015**). Comme le stress est déjà associé à la manie, la sévérité des symptômes de la manie est observée lors d'un stress accru (**Kim et al., 2007**).

En résumé, ces études indiquent comment le stress contribue à l'inflammation et comment le stress et l'inflammation conduisent à un dysfonctionnement de l'horloge circadienne et à un sommeil perturbé, ce qui entraîne à son tour la manie caractéristique des troubles bipolaires.

III.1.7 Répartition selon la présence et l'absence de comorbidité

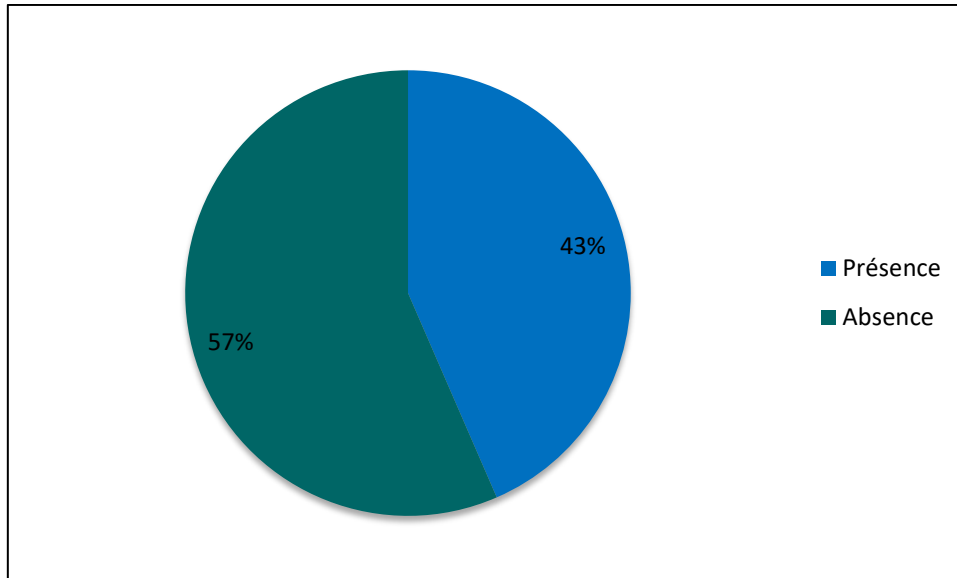


Figure 17 : Diagramme circulaire de la répartition selon la présence ou l'absence de comorbidité.

Dans notre population, nous avons trouvé que 43% des patients bipolaires présentaient aux moins une comorbidité de santé physique chronique s'opposant au pourcentage trouvé par Smith et al., 2013 qui est de 63,9 %, il se pourrait que cette différence revienne à la taille réduite d'échantillon prise dans notre étude par rapport à l'étude comparée.

Néanmoins, les données épidémiologiques ont pour longtemps soutenu cette corrélation entre les TBP et la survenue d'un certain nombre de comorbidités médicales (**Vancampfort et al., 2013 ; Young et Grunze, 2013**) qui contribuent au raccourcissement de leurs espérance de vie (**Dembling et al., 1999 ; Fajutrao et al., 2009**) Cependant, ils ne permettent aucune conclusion sur la causalité (**Young et Grunze, 2013**). Bien que les mécanismes physiopathologiques sous-jacents au lien entre le TBP et les comorbidités médicales soient probablement multifactorielles, la survenue de ces dernières médicales chez les patients bipolaires a été associée par plusieurs études aux options de traitement, principalement les antipsychotiques qui mène à un risque accru de modifications des paramètres métaboliques, ce qui pourrait augmenter davantage le risque global de développer une comorbidité (**Newcomer, 2006 ; Young et Grunze, 2013**). En outre, les médicaments psychotropes à eux seuls n'entraînent pas le risque de mortalité accru observé chez les patients souffrant de maladies psychiatriques (**Khan et al. 2013**), mis à part les médicaments, il pourrait exister des mécanismes biologiques sous-jacents reliant les troubles de l'humeur à de nombreuses maladies médicales (**Evans et al. 2005**), comme le soutiennent Barbosa et al. (2014) et Fries et al. (2019) qui pensent que le dysfonctionnement immunitaire chronique observé chez les patients bipolaires contribue de manière significative au développement de comorbidités dans les TBP.

III.1.8 Distribution des différentes comorbidités dans la population bipolaire étudiée

Tableau IV: la distribution des comorbidités dans la population étudiée.

| Comorbidités | Pourcentages |
|----------------------------|--------------|
| Maladies autoimmunes | 30% |
| Troubles métaboliques | 20% |
| Troubles digestifs | 20% |
| Maladies cardiovasculaires | 20% |
| Déficit en vitamine B12 | 10% |

Dans notre population il s'est avéré que 30% présentaient des MAI ce qui concorde avec ce qu'ont trouvé Cremaschi et *al.* (2017) chez qui la prévalence était de 30% également. Il est intéressant de préciser que lors d'une méta-analyse faite par Chen et *al.* (2021), il a été démontré que l'incidence du trouble bipolaire était significativement plus élevée chez les patients atteints d'une maladie auto-immune que chez les patients sans maladie auto-immune, tant chez les hommes que chez les femmes.

En ce qui concerne les troubles métaboliques un taux de 20% a été retrouvé ce qui est cohérent avec les résultats de Almeida et *al.* (2012) et Forty et *al.* (2014) qui ont pu mettre en évidence dans leurs cohortes des pourcentages de maladies métaboliques allant de 21 à 63% et 25% respectivement.

Dans notre échantillon de bipolaires, 20% présentaient des troubles digestifs. Plusieurs travaux se sont intéressés au sujet dont Karling et *al.* (2016) qui associent ces troubles à l'affectivité dans les TBP.

Les MCV étaient à 20% ce qui est en accord avec Hippisley-Cox et Pringle (2007) qui rapportent un taux de 20% de MCV chez les bipolaires.

Dans notre population 10% des patients avaient un déficit en vitamine B12. Il a été rapporté dans la littérature, de rares cas de personnes atteintes de troubles bipolaires présentant un déficit en vitamine B12 et qui une fois leurs taux revenus à la normale ne présentaient plus aucun symptôme psychiatrique (**Gomez-Bernal et Bernal-Perez, 2007**)

Rzhetsky et *al.* ont d'ailleurs effectué une étude génétique en 2007 et ont pu observer un fond génétique qui prédisposait les personnes atteintes de TBP au diabète, aux MAI et de nombreuses autres comorbidités.

III.1.9 Distribution des comorbidités selon les tranches d'âge

Tableau V : Tableau de distribution des comorbidités selon les tranches d'âge.

| Âge | Effectif | Effectif avec comorbidités | Pourcentages |
|-------|----------|----------------------------|--------------|
| 26-35 | 10 | 4 | 40% |
| 36-45 | 8 | 3 | 37,50% |
| 46-55 | 2 | 2 | 100% |
| 56-66 | 3 | 2 | 66,70% |

On a observé dans les tranches d'âges des bipolaires âgés (de 46-55 ans et 56-66 ans), un pourcentage plus élevé de comorbidités par rapport aux patients plus jeunes, tels que le diabète de type 2 et les MCV. Cette incidence est expliquée dans l'étude de Rizzo et *al.* (2014) par l'augmentation de la durée de la maladie ou du nombre d'épisodes qui augmentent par la même occasion le stress oxydant menant ainsi à des dommages moléculaires et cellulaires à l'origine de l'apparition des maladies liées à l'âge comme les MCV et diabète de type 2.

III.2 Résultats du dosage des protéines

III.2.1 Résultats du dosage des protéines de la phase aigue

III.2.1.1 La protéine C réactive

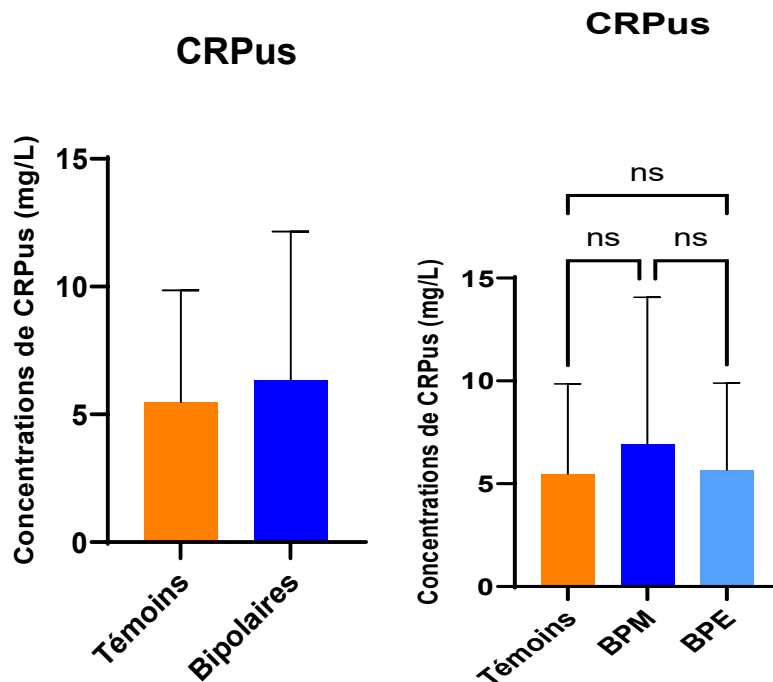


Figure 18 : Comparaison des taux moyen de CRPus entre les sujets bipolaires et les témoins. BPE : patients bipolaires en euthymie, BPM : patients bipolaires en euthymie.

Chapitre III : Résultats et discussion

La CRP est un marqueur qui a attiré beaucoup d'attention dans le domaine de l'immunopsychiatrie. Nos résultats rapportent un taux plus élevé de CRPus chez les sujets bipolaires (n=23) en comparaison avec les témoins (n=32) ($-0,8637 \pm 1,373$; $p>0.05$), rejoignant ainsi les études précédentes (Cunha *et al.*, 2008; Dargél *et al.* 2015 ; De Berardis *et al.*, 2008 ; Aksoy *et al.*, 2010 ; Bai *et al.* 2014 ; Bai *et al.*, 2015 ; Liu *et al.* 2015 ; Chang et Chen 2017 ; Evers *et al.* 2019).

En comparant les taux de CRPus entre les témoins, les bipolaires en épisode maniaque et les bipolaires en euthymie, on a constaté que les patients présentaient des taux élevés de CRPus essentiellement au cours d'un épisode maniaque et modérément au cours de l'euthymie par rapport aux témoins, Ces données ont été corroborées par plusieurs études (Wadee *et al.*, 2002 ; Dickerson *et al.*, 2007 ; Huang et Lin 2007 ; Dargél *et al.*, 2015 ; Wysokinski *et al.*, 2015 ; Jacoby *et al.*, 2016 ; Horsdal *et al.* 2017 ; Evers *et al.*, 2019) et par la méta-analyse de Fernandes *et al.* (2016) suggérant la présence d'une charge inflammatoire accrue dans la manie.

Malgré la différence de concentration de CRPus observée dans la présente étude, les résultats n'ont pas atteint la significativité statistique ($-0,8637 \pm 1,373$; $p>0.05$), ce qui est dû à la taille réduite de l'échantillon analysé, nous pensons qu'avec un échantillon plus grand, nos résultats auraient rejoint les études ayant trouvé une différence significative, étant donné qu'on a pu observer l'inflammation dans notre cohorte et que plusieurs études ont considéré la CRPus comme un biomarqueur fiable et sensible de l'inflammation dans les TBP. Il faut également tenir compte du fait que notre étude porte sur des patients sous traitement et que les médicaments peuvent avoir un effet sur la concentration de la CRP (Evers *et al.*, 2019).

Le rôle potentiel et la direction de la causalité de la CRP dans la pathogenèse des TBP reste ambiguë. Une hypothèse a été émise par Hsuchou *et al.* (2012), indiquant que le stress peut déclencher une augmentation de l'expression de la CRP, qui est connue pour augmenter la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, diffusant ainsi plus aisément les cytokines pro-inflammatoires et les auto-anticorps, qui pourraient provoquer de multiples anomalies dans le cerveau qui sont couramment associées aux troubles bipolaires. (Clark et Sahakian, 2008).

III.2.1.2 L'albumine

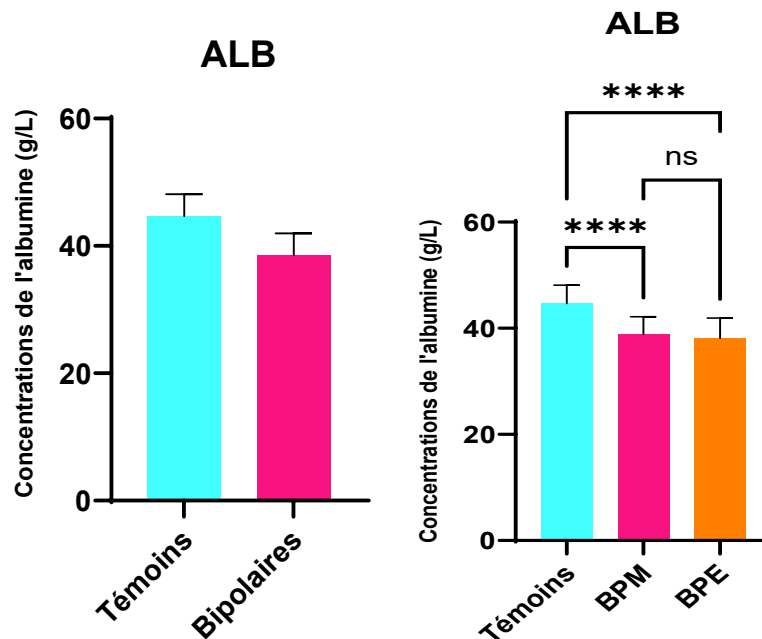


Figure 19 : Comparaison des taux moyen de l'albumine entre les sujets bipolaires et les témoins.
BPE : patients bipolaires en euthymie, BPM : patients bipolaires en manie.

La présente étude a confirmé les résultats rapportés par Huang (2002a) et Santa Cruz et *al.* (2021). Concernant les taux bas de l'albumine hautement significatifs statistiquement ($-6,148 \pm 0,9523$; $p < 0.0001$) chez les sujets bipolaires ($n=23$) par rapport aux témoins ($n=32$). En comparant la concentration de l'albumine chez les témoins, les patients en épisode maniaque et en euthymie, on a constaté des taux très bas d'albumine au cours d'un épisode maniaque ($n=12$; $p < 0.0001$). Joignant les travaux de Çınar Rugül et *al.* (2016) et au cours de l'euthymie par rapport aux témoins, ainsi qu'une différence négligeable entre l'euthymie et la manie qu'on pense dû à la taille de l'échantillon qui reste assez réduite par rapport aux études comparées. Cependant, dans la littérature scientifique nous n'avons trouvé aucun résultat analogue au notre, ceci est peut-être dû au fait que l'albumine ait été moins étudié dans les TBP.

Notre étude a démontré un profil d'albumine différent chez les patients maniaques par rapport à d'autres études qui le comparaient à des patients déprimés (Hochman et *al.*, 2014) chez qui ils ont trouvé des taux d'albumine plus faibles dans la manie. D'autre part, il est intéressant de noter que Huang, (2002b) et Chen et *al.* (2018) ont trouvé des résultats similaires appliqués à une pathologie psychiatrique, à savoir la schizophrénie.

Une analyse bioinformatique complète a suggéré que les TBP et SZ partagent des modèles fonctionnels communs. Les protéines différentielles identifiées étaient impliquées dans les mêmes processus et voies biologiques, démontrant un mécanisme d'altération similaire dans ces deux affections, qui pourrait refléter soit une caractéristique de la maladie soit une réponse à l'évolution du traitement (Santa Cruz *et al.* 2021).

Cette baisse constatée revient aux faits que L'albumine est un marqueur important de l'inflammation. Et que dans des conditions inflammatoires, le taux d'échappement transcapillaire de l'albumine peut augmenter, entraînant une hypoalbuminémie dans le sang (Huang 2002).

III.2.1.3 L'haptoglobine

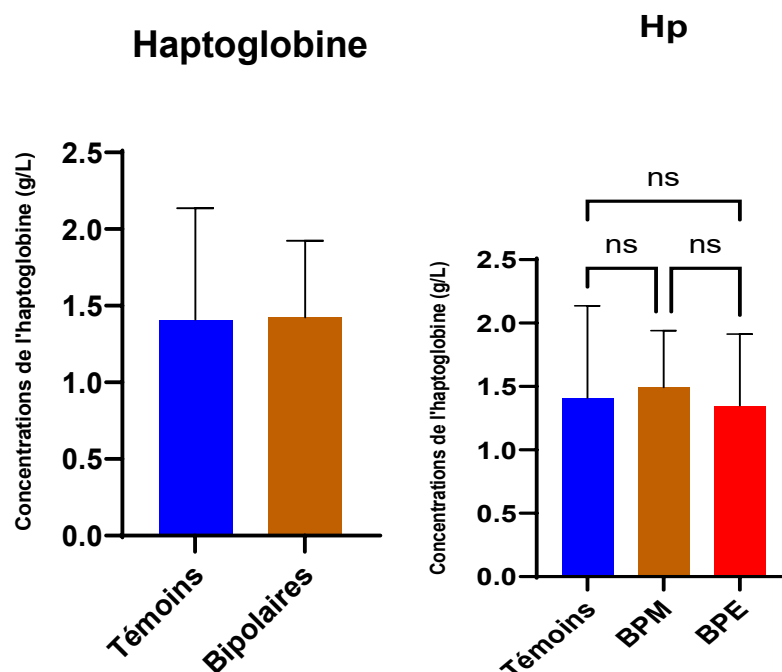


Figure 20 : Comparaison des taux moyen de l'haptoglobine entre les sujets bipolaires et les témoins. BPE : patients bipolaires en euthymie, BPM : patients bipolaires en épisode maniaque.

On a constaté que les taux de l'haptoglobine sérique ne présentent presque pas de différence chez les bipolaires (n=23) et les témoins (n=32) ($0,01400 \pm 0,1756$; $p > 0,05$) ce qui s'oppose aux études de Santa Cruz *et al.* (2021) qui ont trouvé des taux élevés d'haptoglobine. En revanche quand on a comparé les taux d'Hp en épisode maniaque ils s'avèrent plus élevés que chez les témoins correspondant ainsi aux résultats de Maes *et al.* (1997) et Haenisch *et al.* (2015) dans les TBP, Maes *et al.* (1997) et Santa Cruz *et al.* (2021) en schizophrénie maniaque et Erdem *et al.* (2011) en dépression. Mais n'ont pas atteint la significativité. Ce qui nous pousse à croire qu'il est possible de l'atteindre avec un échantillon plus grand.

D'autre part les taux d'haptoglobine en euthymie (n= 11) par rapport aux témoins (n= 32) sont légèrement plus bas et beaucoup plus bas en comparaison avec la manie. Cela pourrait être expliqué par la charge inflammatoire accrue constatée en manie (**Fernandes et al. 2016**), comme plusieurs études l'expliquent indiquant que l'inflammation est augmentée à la périphérie du corps dans les phases maniaques de la maladie, avec au moins un certain retour à la normalité dans l'état euthymique. Ce qui est en ligne avec les changements de l'axe HHS, tels qu'une sensibilité réduite aux glucocorticoïdes qui est connue pour entraîner l'activation inflammatoire. (**Muneer, 2016**).

III.2.1.4 Le fragment C3 du complément

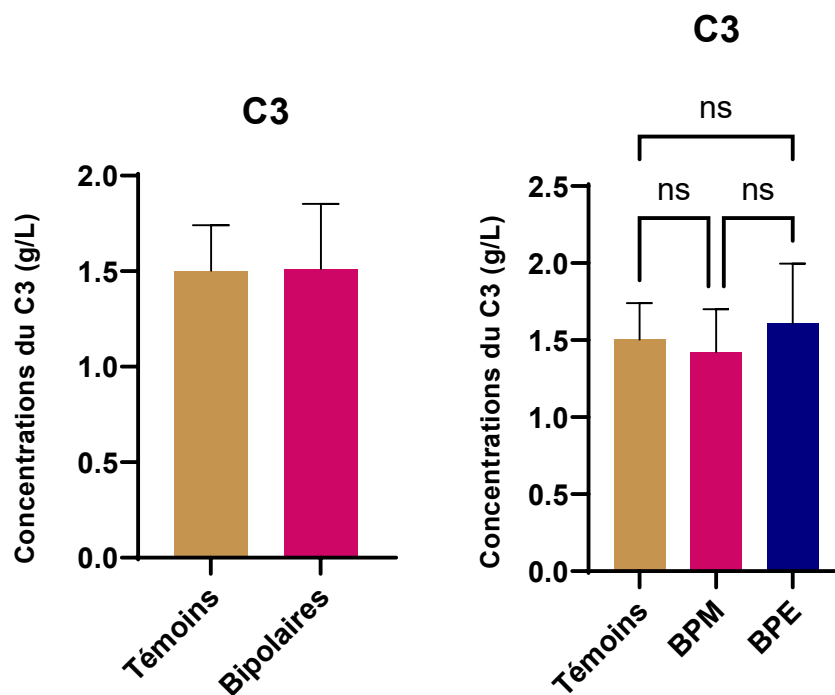


Figure 21 : Comparaison des taux moyens du fragment C3 du complément entre les sujets bipolaires et les témoins. BPE : patients bipolaires en euthymie, BPM : patients bipolaires en euthymie.

Les taux du fragment C3 du complément ne présentaient presque pas de différence chez les bipolaires (n=23) et les témoins (n=32) ($0,007943 \pm 0,07843$; $p>0.05$). Nos résultats à ceux de Liu et al. (2015), qui ont retrouvé des taux bas comparés aux contrôles et qui relient ces résultats aux effets de l'antipsychotique olanzapine qui pourrait modifier la phosphorylation du complément C3 (**Jaros et al. 2015**).

Wadee et al. (2002) ont trouvé des taux plus élevés chez les sujets en épisodes maniaques ce qui s'oppose à nos résultats qui présentent des taux bas. Nous pourrions supposer que les taux bas en

C3 reviennent à une hémolyse (Wang et al., 2021) élevée durant cet épisode comme observé dans l'étude de Hoeksema et al. (1996).

Les concentrations de C3 en euthymie apparaissent plus élevées en comparaison avec les témoins et l'épisode maniaque.

D'autre part, Maes et al. (1997) ont trouvé des taux élevés chez les schizophrènes.

III.2.2 Résultat du dosage des immunoglobulines :

III.2.2.1 Les immunoglobuline M

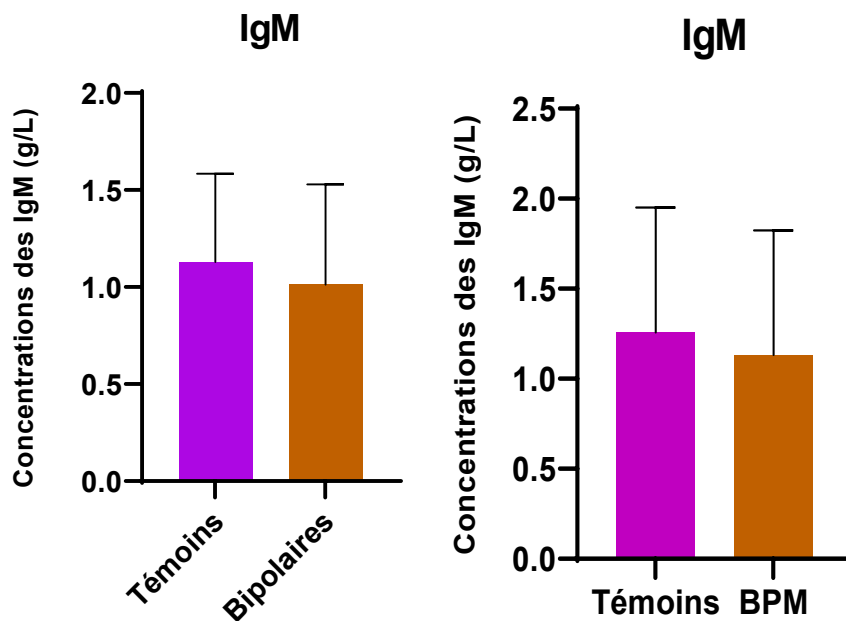


Figure 22 : Comparaison des taux moyens des IgM entre les sujets bipolaires et les témoins. BPE : patients bipolaires en euthymie, BPM : patients bipolaires en euthymie.

Les résultats du dosage des IgM ont montré une diminution chez les sujets bipolaires (n=19) par rapport aux témoins (n=30) ($-0,1258 \pm 0,2514$; $p > 0.05$) ceci est similaire aux résultats distingués de Mubarak et al. (1998) et Liu et al. (2015). En comparant les témoins avec les bipolaires en épisode maniaque, les taux d'IgM sont légèrement plus bas que chez les témoins comme l'indiquent Maes et al. (1997) ainsi que Wadee et al. (2002).

III.2.2.2 Les immunoglobulines G

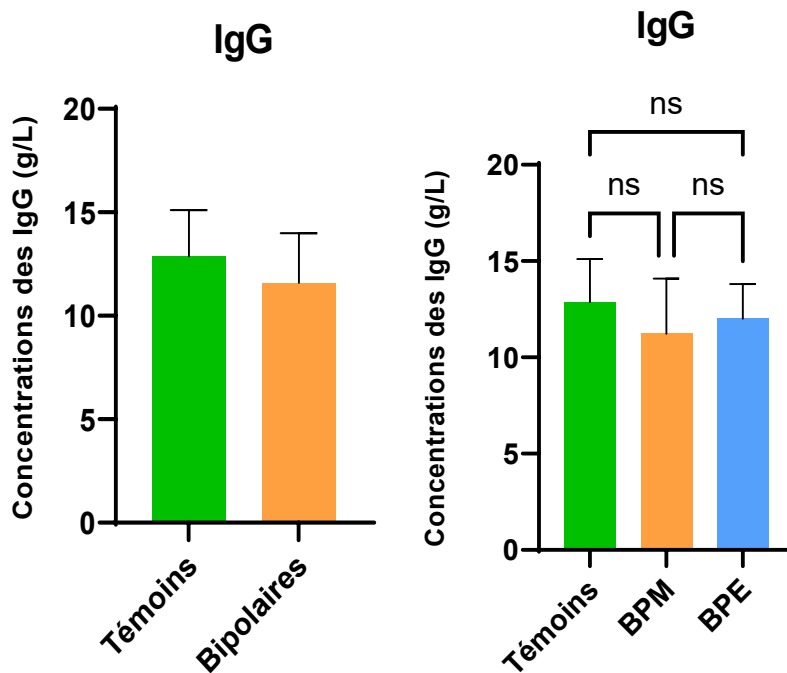


Figure 23 : Comparaison des taux moyens des IgG entre les sujets bipolaires et les témoins. BPE : patients bipolaires en euthymie, BPM : patients bipolaires en euthymie.

Nos résultats du dosage des IgG ont montré des taux significativement bas ($p= 0.04$) chez les sujets bipolaires ($n=23$) comparés aux taux des témoins ($n=31$) ($-1,276 \pm 0,6350$; $p>0.05$)., correspondant ainsi avec les travaux de Maes et *al.* (1997) et Liu et *al.* (2015) à l’opposé de Sane et *al.* (1990) qui ont rapportés des taux d’IgG sériques élevés dans les troubles affectifs. Lors de la comparaison entre les témoins et les bipolaires en épisode maniaque on a retrouvé des taux bas durant la manie qui s’accordent avec les travaux de Maes et *al.* (1997) et Mubarak et *al.* (1998). En contraste avec l’étude de Wade et *al.* (2002) où les taux étaient significativement élevés par rapport aux contrôles. Aucune de ces études conflictuelles n’a pu expliquer la signification biologique de ces observations.

Une baisse modérée est également observée en euthymie comparée aux témoins. Cependant, elle reste plus élevée qu’en épisode maniaque.

III.2.2.3 Les immunoglobulines A

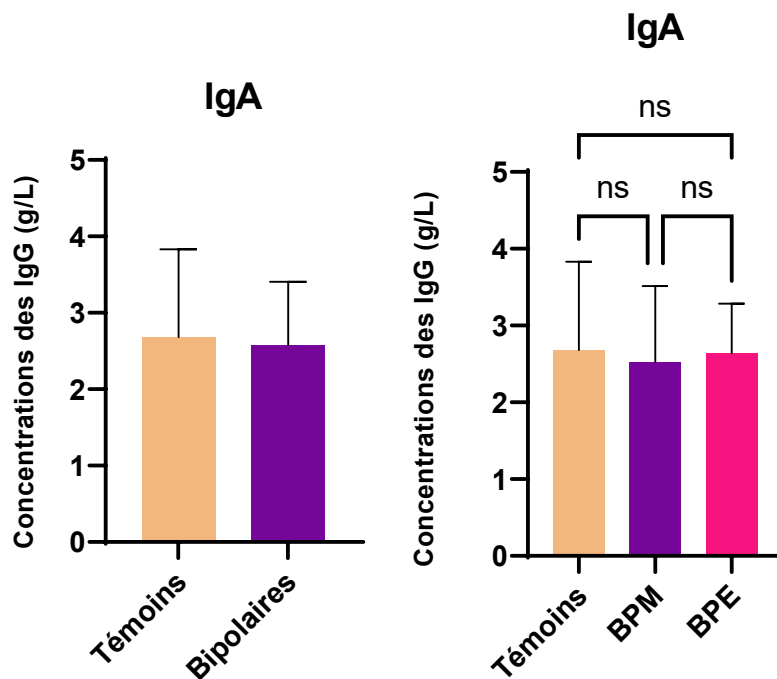


Figure 24 : Comparaison des taux moyens des IgA entre les sujets bipolaires et les témoins. BPE : patients bipolaires en euthymie, BPM : patients bipolaires en manie.

Les résultats du dosage des IgA sont légèrement bas chez les bipolaires (n=23) en comparaison avec les témoins (n=32) ($-0,1006 \pm 0,2811$; $p>0.05$), comme l'ont trouvé Hamdani *et al.* (2018) en TBP et en schizophrénie, Liu *et al.* (2015) en TBP et Gold *et al.* (2012) en dépression unipolaire.

Les taux d'IgA dans l'épisode maniaque restent plus bas que chez les contrôles. Ceci s'oppose aux résultats de Wade *et al.* (2002).

Entre l'euthymie et les témoins, nous constatons une différence négligeable. Alors que comparée à la manie, on observe des taux élevés d'IgA en euthymie.

De manière générale :

- Nous pourrions expliquer les taux bas en immunoglobulines chez les sujets bipolaires en épisode maniaque et en euthymie par l'effet anti-inflammatoire des traitements prescrits à notre cohorte comme la carbamazépine, l'olanzapine, la chlorpromazine, la rispéridone et l'aripiprazole (Zarrabi et Zucker, 1979 ; Bilici *et al.*, 2003 ; MacDowell *et al.*, 2013 ; Juncal-Ruiz *et al.*, 2018 ; Stapel *et al.*, 2018). Lors de la prise de la carbamazépine, Gilhus

et Matre (1986) ; Gilhus et Lea (1988) ont observé une baisse dans les taux d'IgA, IgG et IgM. Quant aux résultats d'Ozaras *et al.* (2012), ils montrent que la carbamazépine induit une hypogammaglobulinémie.

- Le laboratoire de Biron explique les taux bas dans les différentes classes d'immunoglobulines soit par des causes génétiques pouvant toucher une ou plusieurs classes d'anticorps, ce qui est rare soit par la prise de médicaments comme les immunosuppresseurs, complications du diabète ou insuffisance rénale ou également à des pertes de protéines via les reins, les intestins ou la peau.

Malgré les résultats obtenus, seuls l'albumine et les IgG présentaient une différence statistiquement significative entre les bipolaires et les témoins. De plus l'albumine présentait une différence significative dans la manie, et en euthymie par rapport aux témoins.

Certains résultats n'ont pas pu être discutés et cela revient au manque de littérature traitant les différents états des bipolaires. Par ailleurs, il n'est pas exclu que les médicaments prescrits à notre cohorte peuvent interférer avec les résultats du dosage par leur action anti-inflammatoire.

Un résultat majeur de cette étude est que les patients atteints de manie ont des taux plasmatiques augmentés de divers PPA positives telles que la CRP, Hp et une diminution significative de l'ALB. De tels changements dans les niveaux de protéines de phase aiguë ont été associés aux cytokines, en particulier à l'interleukine 6 qui est une cytokine pléiotrope, connue pour être l'un des modulateurs majeurs de la réponse de la phase aiguë chez l'homme et qui peut augmenter la synthèse des PPA positives, tout en diminuant celle des PPA négatives (**Castell *et al.*, 1989; Heinrich *et al.*, 1990; Hirano et Kishimoto, 1990**). Même si la présente étude n'a pas mesuré les taux de cytokines sériques, les résultats concordent avec ceux précédemment rapportés. Bien que les sujets maniaques n'aient pas présenté d'augmentation des concentrations sériques d'IL-6 dans des études précédentes, ils ont montré des concentrations plasmatiques accrues de la forme soluble du récepteur de l'IL-6 (sIL-6R) (**Maes *et al.*, 1995**). Le sIL 6R est généré par la protéolyse des récepteurs membranaires (**Mullberg *et al.*, 1993**) et est biologiquement actif, car le complexe sIL-6R/IL-6 formé dans le sang peut se lier à la protéine de transduction du signal sur les cellules répondantes (**Bock *et al.*, 1992**). Ainsi, il apparaît que les troubles bipolaires et exclusivement la manie peuvent être accompagnés d'une activité accrue de l'IL-6, qui peut être causalement liée à la réponse des protéines de la phase aiguë dans ces troubles comme le suggère Maes *et al.* (1997).

Chapitre III : Résultats et discussion

Maes et *al.*, (1997) ont également rapporté que les concentrations plasmatiques de multiple PPA étaient significativement plus élevées chez les patients qui n'ont pas été sous médicaments. Ces résultats les ont poussés à suggérer que le traitement sub-chronique prescrit à la cohorte, peut supprimer la réponse de la phase aiguë dans ces troubles. Cela pourrait être la raison pour laquelle on constate peu de différences dans les concentrations de certains dosages. Par conséquent, c'est une hypothèse raisonnable que le traitement sub-chronique avec des agents antipsychotiques peut réduire la production d'IL-6/IG6R et, et donc la réponse de la phase aiguë dans la manie et les troubles bipolaires.

Les limites de l'étude

Les limites de la présente étude sont principalement la taille relativement petite d'échantillon et cela revient aux conditions sanitaires actuelles en raison de pandémie et le temps prévu pour cette recherche l'a influencé également.

En outre, il serait plus judicieux de comparer les marqueurs d'inflammation entre les phases de dépression et de manie chez les patients, mais comme nous avons recruté des patients dans les services de psychiatrie légale, les patients déprimés ont plus tendance à être auto-agressifs en se mutilant ou avoir des idées suicidaires plutôt que de passer à l'acte et commettent moins de crimes par rapport à ceux en épisode maniaque. Ce fait nous justifie également d'inclure majoritairement des patients de sexe masculin dans notre étude ce qui pourrait ne pas être aussi représentatif de la population atteinte de trouble bipolaire, étant donné que dans notre communauté les hommes sont beaucoup plus susceptibles de commettre des crimes que les femmes.

Ensuite, les limites qui pourraient affecter nos résultats des dosages peuvent être l'exclusion des données sur les médicaments autres que les psychotropes. Nous n'avons pas non plus de données concernant les indices de masse corporelle des patients, qu'ils fassent de l'exercice ou suivaient un régime sain. Et même si nous avons exclu de l'étude les patients qui souffraient d'infections, il est possible que des maladies non diagnostiquées aient affecté les niveaux de CRP ainsi que les maladies auto-immunes et inflammatoires que notre échantillon présente. Les données manquantes sont aussi un problème clé. Bien que tous les patients consentants admis à l'hôpital ont subi un prélèvement, certains analyses sanguins n'ont pas pu être effectués. La validité des résultats rapportés par cette étude demeure limitée par le nombre relativement faible de patients.

Et enfin la nature transversale de notre étude (différents groupes mesurés à un moment donné). Il se pourrait qu'une étude longitudinale à différents moments en ce qui concerne

Chapitre III : Résultats et discussion

la collecte de données aurait été plus sensible et informative dans la recherche des biomarqueurs inflammatoires des TBP et l'étude des sous-types inflammatoires.

Chapitre IV :

Conclusion et perspectives

IV Conclusion et perspectives

Les troubles bipolaires sont une maladie psychiatrique chronique caractérisée par deux pôles opposés entre lesquels l'humeur oscille : un pôle haut appelé manie et un pôle bas appelé dépression. Cette pathologie est d'étiologie multiple, parmi lesquelles figure l'hypothèse immunoinflammatoire apportant une nouvelle perspective par rapport aux mécanismes impliqués dans la physiopathologie et la résistance aux traitements.

Notre cohorte présentait un profil inflammatoire anormal. Les résultats du dosage des PPA et des immunoglobulines montrent la présence d'une inflammation de bas grade chez les patients bipolaires en comparaison avec les témoins, accompagnée d'une élévation des taux de CRPus, une baisse significative de l'albumine et les immunoglobulines où la baisse des IgG était significative et une différence négligeable pour l'haptoglobine et le fragment C3 du complément.

De plus, on a constaté une variation de ces protéines en fonction de l'état d'humeur, où durant la manie l'élévation de la CRPus et de l'haptoglobine ainsi que la baisse des immunoglobulines et du fragment C3 du complément étaient plus prononcées par rapport à l'euthymie et aux témoins. Par ailleurs, les taux d'albumine étaient significativement bas dans la manie et l'euthymie en comparaison avec les témoins. Ceci démontre la présence d'une charge inflammatoire périphérique importante durant la manie. En outre, notre population présentait plusieurs comorbidités qui étaient plus fréquentes à partir de 46 ans en corrélation avec l'avancement de la maladie et cela pourrait être lié à l'inflammation de bas grade sous-jacente et à l'altération métabolique causée par la prise des antipsychotiques et les thymorégulateurs.

Tous ces résultats rejoignent ceux de la littérature concernant la présence d'une inflammation et d'un dysfonctionnement immunitaire chez une sous-population de bipolaires qui pourraient influencer indirectement la cognition, les émotions et le comportement se traduisant par un trouble de l'humeur.

Nous pouvons suggérer l'extension de l'étude sur une cohorte plus importante ainsi que l'évaluation des marqueurs de l'inflammation centrale dans le LCR en parallèle avec des techniques de neuro-imagerie sophistiquées. Cela pourrait être plus informatif sur la corrélation entre l'inflammation centrale et périphérique, et donner une vue d'ensemble sur le mécanisme inflammatoire impliqué dans la physiopathologie des troubles bipolaires. Des recherches futures devraient examiner les effets *in vitro* des médicaments antipsychotiques et des agents antidépresseurs sur la production des cytokines et les PPA dans les troubles bipolaires.

Références bibliographiques

Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2014). Cellular and Molecular Immunology E-Book. Elsevier Health Sciences.

Aksoy, N., Saygili, E., Bulbul, F., Bahar, A., Savas, H., Virit, O., Altindag, A., Bayram, A., & Tarakçolu, M. (2010). Myeloperoxidase enzyme levels and oxidative stress in bipolar disorders. *AFRICAN JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY*, 9.

Aldinger, F., & Schulze, T. G. (2017). Environmental factors, life events, and trauma in the course of bipolar disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 71(1), 6-17.
<https://doi.org/10.1111/pcn.12433>

Almeida, K. M. de, Moreira, C. L. R. L., & Lafer, B. (2012). Metabolic Syndrome and Bipolar Disorder : What Should Psychiatrists Know? *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 18(2), 160-166. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2011.00240.x>

Altamura, A. C., Buoli, M., & Pozzoli, S. (2014). Role of immunological factors in the pathophysiology and diagnosis of bipolar disorder : Comparison with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(1), 21-36. <https://doi.org/10.1111/pcn.12089>

American psychiatric association. (1994). DSM-IV sourcebook. Washington, DC : Published by the American Psychiatric Association

Azorin, J.-M., & Kaladjian, A. (2009). Épidémiologie et classification des troubles bipolaires (p. 7-22). Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-70815-2.00001-5>

Bai, Y.-M., Su, T.-P., Li, C.-T., Tsai, S.-J., Chen, M.-H., Tu, P.-C., & Chiou, W.-F. (2015). Comparison of pro-inflammatory cytokines among patients with bipolar disorder and unipolar depression and normal controls. *Bipolar Disorders*, 17(3), 269-277.
<https://doi.org/10.1111/bdi.12259>

Bai, Y.-M., Su, T.-P., Tsai, S.-J., Wen-Fei, C., Li, C.-T., Pei-Chi, T., & Mu-Hong, C. (2014). Comparison of inflammatory cytokine levels among type I/type II and manic/hypomanic/euthymic/depressive states of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 166, 187-192. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.009>

Barbosa, I. G., Bauer, M. E., Machado-Vieira, R., & Teixeira, A. L. (2014). Cytokines in bipolar disorder : Paving the way for neuroprogression. *Neural Plasticity*, 2014, 360481.
<https://doi.org/10.1155/2014/360481>

Barbosa, I. G., Machado-Vieira, R., Soares, J. C., & Teixeira, A. L. (2014). The immunology of bipolar disorder. *Neuroimmunomodulation*, 21(0), 117-122.
<https://doi.org/10.1159/000356539>

Bauer, M. E., & Teixeira, A. L. (2018). Inflammation in psychiatric disorders : What comes first ? - Bauer—2019—Annals of the New York Academy of Sciences—Wiley Online Library. *Annals of the New York Academy of Sciences*.
<https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/nyas.13712>

Bellivier, F. (2014). Physiopathologie du trouble bipolaire. juillet-aout-septembre 2014, 28(3), 78-81.

Bilici, M., Tekelioğlu, Y., Efendioğlu, S., Ovali, E., & Ulgen, M. (2003). The influence of olanzapine on immune cells in patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27(3), 483-485.

[https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00036-8](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00036-8)

Blais, V., & Rivest, S. (2003). Rôle de la réponse immunitaire innée dans le cerveau. *M/S : médecine sciences*, 19(10), 981-987.

Bock, G. R., Marsh, J., & Widdows, K. (2008). *Polyfunctional Cytokines : IL-6 and LIF.* John Wiley & Sons.

Castell, J. V., Gómez-Lechón, M. J., David, M., Andus, T., Geiger, T., Trullenque, R., Fabra, R., & Heinrich, P. C. (1989). Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Letters*, 242(2), 237-239.

[https://doi.org/10.1016/0014-5793\(89\)80476-4](https://doi.org/10.1016/0014-5793(89)80476-4)

Chang, H. H., & Chen, P. S. (2017). C-reactive protein as a differential biomarker of bipolar versus unipolar depression : Response. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 18(1), 73-74. <https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1208845>

Chausse, B., Kakimoto, P. A., & Kann, O. (2021). Microglia and lipids : How metabolism controls brain innate immunity. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 112, 137-144.

<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.08.001>

Chauvet-Gélinier, J.-C., Gaubil, I., Kaladjian, A., & Bonin, B. (2012). Trouble bipolaire et comorbidités somatiques : Diabète et troubles cardiométaboliques Données physiopathologiques. *L'Encéphale*, 38, S167-S172. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(12\)70095-7](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(12)70095-7)

Chen, M., Jiang, Q., & Zhang, L. (2021). The prevalence of bipolar disorder in autoimmune disease : A systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*, 10(1), 35061-35361. <https://doi.org/10.21037/apm-20-2293>

Chen, S., Xia, H. S., Zhu, F., Yin, G. Z., Qian, Z. K., Jiang, C. X., Gu, X. C., Yin, X. Y., Tang, W. J., Zhang, T. H., Wang, J. J., Jia, Q. F., & Hui, L. (2018). Association between decreased serum albumin levels and depressive symptoms in patients with schizophrenia in a Chinese Han population : A pilot study. *Psychiatry Research*, 270, 438-442.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.10.012>

Cheng, Y., Jope, R. S., & Beurel, E. (2015). A pre-conditioning stress accelerates increases in mouse plasma inflammatory cytokines induced by stress. *BMC Neuroscience*, 16(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s12868-015-0169-z>

- Çinar Rugül, K., Yasemin, G., Mehmet Bülent, S., & Kiliç Evnur, K. (2016).** Haematological and biochemical differences between mania and euthymia. *The European Journal of Psychiatry*, 30(3), 163-171.
- Cizza, G., Eskandari, F., Coyle, M., Krishnamurthy, P., Wright, E. C., Mistry, S., Csako, G., & P.O.W.E.R. (Premenopausal, Osteoporosis Women, Alendronate, Depression) Study Group. (2009).** Plasma CRP levels in premenopausal women with major depression : A 12-month controlled study. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme*, 41(8), 641-648.
<https://doi.org/10.1055/s-0029-1220717>
- Clark, L., & Sahakian, B. J. (2008).** Cognitive neuroscience and brain imaging in bipolar disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(2), 153-165.
- Clinic, B., & Parikh, S. V. (2000).** *Bipolar Disorder : An Information Guide*. Centre for Addiction & Mental Health.
- Cremaschi, L., Kardell, M., Johansson, V., Isgren, A., Sellgren, C. M., Altamura, A. C., Hultman, C. M., & Landén, M. (2017).** Prevalences of autoimmune diseases in schizophrenia, bipolar I and II disorder, and controls. *Psychiatry Research*, 258, 9-14.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.071>
- Cunha, Â. B., Andrezza, A. C., Gomes, F. A., Frey, B. N., da Silveira, L. E., Gonçalves, C. A., & Kapczinski, F. (2008).** Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258(5), 300-304. <https://doi.org/10.1007/s00406-007-0797-0>
- Dahdouh, A., Bena, F., Prados, J., Taleb, M., & Malafosse, A. (2014).** Recherche de mutation rare du trouble bipolaire de type I : Étude familiale en Algérie. *European Psychiatry*, 29(8, Supplement), 541. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.09.320>
- Dakhlaoui, O., Essafi, I., & Haffani, F. (2008).** Particularisme clinique du trouble bipolaire : La manie unipolaire. *L'Encéphale*, 34(4), 337-342.
<https://doi.org/10.1016/j.encep.2007.06.008>
- Dargél, A. A., Godin, O., Kapczinski, F., Kupfer, D. J., & Leboyer, M. (2015).** C-reactive protein alterations in bipolar disorder : A meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(2), 142-150. <https://doi.org/10.4088/JCP.14r09007>
- De Berardis, D., Conti, C. M., Campanella, D., Carano, A., Scali, M., Valchera, A., Serroni, N., Pizzorno, A. M., D'Albenzio, A., Fulcheri, M., Gambi, F., La Rovere, R., Cotellera, C., Salerno, R. M., & Ferro, F. M. (2008).** Evaluation of C-reactive protein and total serum cholesterol in adult patients with bipolar disorder. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 21(2), 319-324.
<https://doi.org/10.1177/039463200802100208>

- Dembling, B. P., Chen, D. T., & Vachon, L. (1999).** Life expectancy and causes of death in a population treated for serious mental illness. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 50(8), 1036-1042. <https://doi.org/10.1176/ps.50.8.1036>
- Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., Boronow, J., & Yolken, R. (2007).** Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(4), 952-955. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.02.018>
- Dinh, K. M., Kaspersen, K. A., Mikkelsen, S., Pedersen, O. B., Petersen, M. S., Thørner, L. W., Hjalgrim, H., Rostgaard, K., Ullum, H., & Erikstrup, C. (2019).** Low-grade inflammation is negatively associated with physical Health-Related Quality of Life in healthy individuals : Results from The Danish Blood Donor Study (DBDS). *PLoS ONE*, 14(3), e0214468. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214468>
- DiSabato, D., Quan, N., & Godbout, J. P. (2016).** Neuroinflammation : The Devil is in the Details. *Journal of neurochemistry*, 139(Suppl 2), 136-153. <https://doi.org/10.1111/jnc.13607>
- Doifode, T., Giridharan, V., Generoso, J. S., Collodel, A., Pinjari, O. F., & Barichello, T. (2021).** Chapter 4 - Immune mechanisms in bipolar disorder : Evidence and implications. In J. Quevedo, A. F. Carvalho, & E. Vieta (Éds.), *Neurobiology of Bipolar Disorder* (p. 37-59). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819182-8.00004-1>
- Doukhan, R., Tamouza, R., Leboyer, M., & Hamdani, N. (2014).** 44. Hypothèses immuno-inflammatoires dans le trouble bipolaire. In *Les troubles bipolaires* (p. 325-335). Lavoisier. <https://www.cairn.info/les-troubles-bipolaires--9782257205650-page-325.htm>
- Erdem, M., Celik, C., Cayci, T., Ozdemir, B., Kurt, Y. G., Akgul, E. O., Yaman, H., Balikci, A., & Uzun, O. (2011).** Serum haptoglobin levels in patients with melancholic and nonmelancholic major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(4), 944-947. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.01.009>
- Evans, D. L., Charney, D. S., Lewis, L., Golden, R. N., Gorman, J. M., Krishnan, K. R. R., Nemeroff, C. B., Bremner, J. D., Carney, R. M., Coyne, J. C., Delong, M. R., Frasure-Smith, N., Glassman, A. H., Gold, P. W., Grant, I., Gwyther, L., Ironson, G., Johnson, R. L., Kanner, A. M., ... Valvo, W. J. (2005).** Mood disorders in the medically ill : Scientific review and recommendations. *Biological Psychiatry*, 58(3), 175-189. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.001>
- Evans, S. J., Bassis, C. M., Hein, R., Assari, S., Flowers, S. A., Kelly, M. B., Young, V. B., Ellingrod, V. E., & McInnis, M. G. (2017).** The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity. *Journal of Psychiatric Research*, 87, 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.12.007>
- Evers, A.-K., Veeh, J., McNeill, R., Reif, A., & Kittel-Schneider, S. (2019).** C-reactive protein concentration in bipolar disorder : Association with genetic variants. *International Journal of Bipolar Disorders*, 7(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0162-z>

- Fajutrao, L., Locklear, J., Priaulx, J., & Heyes, A. (2009).** A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health: CP & EMH*, 5, 3. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-5-3>
- Fernandes, B. S., Steiner, J., Molendijk, M. L., Dodd, S., Nardin, P., Gonçalves, C.-A., Jacka, F., Köhler, C. A., Karmakar, C., Carvalho, A. F., & Berk, M. (2016).** C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder : A systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Psychiatry*, 3(12), 1147-1156. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30370-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30370-4)
- Forty, L., Ulanova, A., Jones, L., Jones, I., Gordon-Smith, K., Fraser, C., Farmer, A., McGuffin, P., Lewis, C. M., Hosang, G. M., Rivera, M., & Craddock, N. (2014).** Comorbid medical illness in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 205(6), 465-472. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.152249>
- Freund, N., & Juckel, G. (2019).** Bipolar Disorder : Its Etiology and How to Model in Rodents. In F. H. Kobeissy (Éd.), *Psychiatric Disorders : Methods and Protocols* (p. 61-77). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9554-7_4
- Fries, G. R., Walss-Bass, C., Bauer, M. E., & Teixeira, A. L. (2019).** Revisiting inflammation in bipolar disorder. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 177, 12-19. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2018.12.006>
- Galicia, G., & Ceuppens, J. L. (2011).** Haptoglobin Function and Regulation in Autoimmune Diseases. *Acute Phase Proteins - Regulation and Functions of Acute Phase Proteins*. <https://doi.org/10.5772/22483>
- Gan, Z., Wu, X., Liao, Y., Wu, Y., He, Z., Yang, Z., & Zhang, Q. (2019).** The association between low-grade inflammation and the clinical features of bipolar disorder in Han Chinese population. *Psychoneuroendocrinology*, 101, 286-294. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.12.239>
- Gilhus, N. E., & Lea, T. (1988).** Carbamazepine : Effect on IgG Subclasses in Epileptic Patients. *Epilepsia*, 29(3), 317-320. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1988.tb03726.x>
- Gilhus, N. E., & Matre, R. (1986).** Carbamazepine effects on mononuclear blood cells in epileptic patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, 74(3), 181-185. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1986.tb07852.x>
- Glahn, D. C., Bearden, C. E., Bowden, C. L., & Soares, J. C. (2006).** Reduced educational attainment in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 92(2-3), 309-312. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.01.025>
- Goes, F. S. (2016).** Genetics of Bipolar Disorder : Recent Update and Future Directions. *Psychiatric Clinics of North America*, 39(1), 139-155. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.10.004>

Gold, P. W., Pavlatou, M. G., Carlson, P. J., Luckenbaugh, D. A., Costello, R., Bonne, O., Csako, G., Drevets, W. C., Remaley, A. T., Charney, D. S., Neumeister, A., & Kling, M. A. (2012). Unmedicated, remitted patients with major depression have decreased serum immunoglobulin A. *Neuroscience Letters*, 520(1), 1-5.

<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.04.072>

Gomez-Bernal, G. J., & Bernal-Perez, M. (2007). Vitamin B12 Deficiency Manifested as Mania : A Case Report. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, 9(3), 238.

Grant, B. F., Stinson, F. S., Hasin, D. S., Dawson, D. A., Chou, S. P., Ruan, W. J., & Huang, B. (2005). Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders : Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(10), 1205-1215.

<https://doi.org/10.4088/jcp.v66n1001>

Gürel, Ç., Kuşçu, abGökçe C., & Yavaşoğlu. (2020). The clues in solving the mystery of major psychosis : The epigenetic basis of schizophrenia and bipolar disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 113, 51-61. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.03.005>

Haenisch, F., Alsaif, M., Guest, P. C., Rahmoune, H., Yolken, R. H., Dickerson, F., & Bahn, S. (2015). Multiplex immunoassay analysis of plasma shows differences in biomarkers related to manic or mixed mood states in bipolar disorder patients. *Journal of Affective Disorders*, 185, 12-16. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.065>

Hamdani, N., Bengoufa, D., Godin, O., Doukhan, R., Guen, E., Daban-Huard, C., Bennabi, M., Delavest, M., Lépine, J.-P., Boukouaci, W., Laouamri, H., Houenou, J., Jamain, S., Richard, J.-R., Lecorvosier, P., Yolken, R., Rajagopal, K., Leboyer, M., & Tamouza, R. (2018). Immunoglobulin sub-class distribution in bipolar disorder and schizophrenia : Potential relationship with latent *Toxoplasma Gondii* infection. *BMC Psychiatry*, 18. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1821-9>

Hart, S. R., Brock, S. E., & Jeltova, I. (2014). Etiology. In S. R. Hart, S. E. Brock, & I. Jeltova (Éds.), *Identifying, Assessing, and Treating Bipolar Disorder at School* (p. 11-19). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7585-9_2

Heinrich, P. C., Castell, J. V., & Andus, T. (1990). Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochemical Journal*, 265(3), 621-636. <https://doi.org/10.1042/bj2650621>

Hippisley-Cox, J., Parker, C., Coupland, C., & Vinogradova, Y. (2007). Inequalities in the primary care of patients with coronary heart disease and serious mental health problems : A cross-sectional study. *Heart*, 93(10), 1256-1262. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.110171>

Hirano, T., & Kishimoto, T. (1990). Interleukin-6. In M. B. Sporn & A. B. Roberts (Éds.), *Peptide Growth Factors and Their Receptors I* (p. 633-665). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-49295-2_14

Hochman, E., Weizman, A., Valevski, A., Fischel, T., & Krivoy, A. (2014). Association between bipolar episodes and fluid and electrolyte homeostasis : A retrospective longitudinal study. *Bipolar Disorders*, 16. <https://doi.org/10.1111/bdi.12248>

Horsdal, H. T., Köhler-Forsberg, O., Benros, M. E., & Gasse, C. (2017). C-reactive protein and white blood cell levels in schizophrenia, bipolar disorders and depression - associations with mortality and psychiatric outcomes : A population-based study. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 44, 164-172. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.04.012>

Hsuchou, H., Kastin, A. J., Mishra, P. K., & Pan, W. (2012). C-reactive protein increases BBB permeability : Implications for obesity and neuroinflammation. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 30(5), 1109-1119. <https://doi.org/10.1159/000343302>

Hsuchou, H., Kastin, A. J., Mishra, P. K., & Pan, W. (2012). C-reactive protein increases BBB permeability : Implications for obesity and neuroinflammation. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 30(5), 1109-1119. <https://doi.org/10.1159/000343302>

Huang, C., Wu, J., Jiang, W., Liu, R., Li, Z., & Luan, Y. (2018). Amphiphilic prodrug-decorated graphene oxide as a multi-functional drug delivery system for efficient cancer therapy. *Materials Science and Engineering: C*, 89, 15 24. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.03.017>

Huang, T.-L. (2002). Decreased serum albumin levels in Taiwanese patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 56(6), 627-630. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2002.01066.x>

Huang, T.-L. (2002). Lower serum albumin levels in patients with mood disorders. *Chang Gung Medical Journal*, 25(8), 509-513.

Huang, T.-L., & Lin, F.-C. (2007). High-sensitivity C-reactive protein levels in patients with major depressive disorder and bipolar mania. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31(2), 370-372. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.09.010>

IgM - Glossaire | Laboratoire, radiologie, sommeil et génétique | Biron. (s. d). Consulté 5 juillet 2021, à l'adresse <https://www.biron.com/fr/glossaire/igm/>

J. Bienvenu, F. Bienvenu, Protéine C-réactive, Volume , Issue , /2016, Pages , ISSN 2211-9698, [http://dx.doi.org/10.1016/S2211-9698\(16\)62315-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2211-9698(16)62315-4)
[4http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211-9698\(16\)62315-4](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211-9698(16)62315-4)

Jacoby, A. S., Munkholm, K., Vinberg, M., Pedersen, B. K., & Kessing, L. V. (2016). Cytokines, brain-derived neurotrophic factor and C-reactive protein in bipolar I disorder—Results from a prospective study. *Journal of Affective Disorders*, 197, 167 174. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.040>

- Janeway, C. (Éd.). (2001).** Immunobiology : The immune system in health and disease ; [animated CD-ROM inside] (5. ed). Garland Publ. [u.a.].
- Jaros, J. A., Rahmoune, H., Wesseling, H., Leweke, F. M., Ozcan, S., Guest, P. C., & Bahn, S. (2015).** Effects of olanzapine on serum protein phosphorylation patterns in patients with schizophrenia. *PROTEOMICS – Clinical Applications*, 9(9-10), 907-916.
<https://doi.org/10.1002/prca.201400148>
- Jones, B. D. M., Daskalakis, Z. J., Carvalho, A. F., Strawbridge, R., Young, A. H., Mulsant, B. H., & Husain, M. I. (2020).** Inflammation as a treatment target in mood disorders : Review. *BJPsych Open*, 6(4). <https://doi.org/10.1192/bjo.2020.43>
- Juncal-Ruiz, M., Riesco-Dávila, L., Ortiz-García de la Foz, V., Martínez-García, O., Ramírez-Bonilla, M., Oejo-Viñals, J. G., Leza, J. C., López-Hoyos, M., & Crespo-Facorro, B. (2018).** Comparison of the anti-inflammatory effect of aripiprazole and risperidone in 75 drug-naïve first episode psychosis individuals : A 3 months randomized study. *Schizophrenia Research*, 202, 226-233. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.06.039>
- Kamada, N., Seo, S.-U., Chen, G. Y., & Núñez, G. (2013).** Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature Reviews. Immunology*, 13(5), 321-335.
<https://doi.org/10.1038/nri3430>
- Kany, S., Vollrath, J. T., & Relja, B. (2019).** Cytokines in Inflammatory Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23). <https://doi.org/10.3390/ijms20236008>
- Karling, P., Maripuu, M., Wikgren, M., Adolfsson, R., & Norrback, K.-F. (2016).** Association between gastrointestinal symptoms and affectivity in patients with bipolar disorder. *World Journal of Gastroenterology*, 22(38), 8540-8548.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i38.8540>
- Kaspersen, K. A., Dinh, K. M., Erikstrup, L. T., Burgdorf, K. S., Pedersen, O. B., Sørensen, E., Petersen, M. S., Hjalgrim, H., Rostgaard, K., Nielsen, K. R., Ullum, H., & Erikstrup, C. (2016).** Low-Grade Inflammation Is Associated with Susceptibility to Infection in Healthy Men : Results from the Danish Blood Donor Study (DBDS). *PloS One*, 11(10), e0164220. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164220>
- Khan, A., Faucett, J., Morrison, S., & Brown, W. A. (2013).** Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder, anxiety disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder participating in psychopharmacology clinical trials. *JAMA Psychiatry*, 70(10), 1091-1099. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.149>
- Khan, F. H. (2009).** The Elements of Immunology. Pearson Education India.
- Kim, E. Y., Miklowitz, D. J., Biuckians, A., & Mullen, K. (2007).** Life stress and the course of early-onset bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 99(1), 37-44.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.08.022>

Kleinman, L., Lowin, A., Flood, E., Gandhi, G., Edgell, E., & Revicki, D. (2003). Costs of bipolar disorder. *Pharmacoeconomics*, 21(9), 601-622. <https://doi.org/10.2165/00019053-200321090-00001>

Kloiber, S., Rosenblat, J. D., Husain, M. I., & Carvalho, A. F. (2021). Chapter 2 - The neurodevelopmental basis of bipolar disorder : Mechanisms and implications. In J. Quevedo, A. F. Carvalho, & E. Vieta (Éds.), *Neurobiology of Bipolar Disorder* (p. 11-21). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819182-8.00002-8>

Lamberti, J. S., Katsetos, V., Jacobowitz, D. B., & Weisman, R. L. (2020). Psychosis, Mania and Criminal Recidivism : Associations and Implications for Prevention. *Harvard Review of Psychiatry*, 28(3), 179-202. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000251>

Leboyer, M., & Kupfer, D. J. (2010). Bipolar disorder : New perspectives in health care and prevention. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(12), 1689-1695. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06347yel>

Liu, Y., Zhang, D., Cheng, Y., & Li, Z. (2015). Elevated serum immunoinflammation-related protein complexes are associated with psychosis. *Psychiatry Research*, 230(1), 96-101. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.08.029>

Llitjos, J. F. (2020). Chapitre 39 Présentation du système immunitaire. Dans F. Venet (Éd.), *Reanimation* (p. 1 13). Elsevier.

Lydyard, P., Whelan, A., & Fanger, M. (2011). BIOS Instant Notes in Immunology. Taylor & Francis.

Lyu, N., Xing, G., Yang, J., Zhu, X., Zhao, X., Zhang, L., & Wang, G. (2021). Comparison of inflammatory, nutrient, and neurohormonal indicators in patients with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 137, 401 408. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.03.010>

MacDowell, K. S., García-Bueno, B., Madrigal, J. L. M., Parellada, M., Arango, C., Micó, J. A., & Leza, J. C. (2013). Risperidone normalizes increased inflammatory parameters and restores anti-inflammatory pathways in a model of neuroinflammation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(1), 121-135. <https://doi.org/10.1017/S1461145711001775>

Maes, M., Bosmans, E., Calabrese, J., Smith, R., & Meltzer, H. Y. (1995). Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania : Effects of neuroleptics and mood stabilizers. *Journal of Psychiatric Research*, 29(2), 141 152. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(94\)00049-W](https://doi.org/10.1016/0022-3956(94)00049-W)

Maes, M., Delange, J., Ranjan, R., Meltzer, H. Y., Desnyder, R., Cooremans, W., & Scharpé, S. (1997). Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression : Modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Research*, 66(1), 1-11. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(96\)02915-0](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(96)02915-0)

- Maes, M., Song, C., Lin, A., De Jongh, R., Van Gastel, A., Kenis, G., Bosmans, E., De Meester, I., Benoy, I., Neels, H., Demedts, P., Janca, A., Scharpé, S., & Smith, R. S. (1998).** THE EFFECTS OF PSYCHOLOGICAL STRESS ON HUMANS : INCREASED PRODUCTION OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES AND Th1-LIKE RESPONSE IN STRESS-INDUCED ANXIETY. *Cytokine*, 10(4), 313-318.
<https://doi.org/10.1006/cyto.1997.0290>
- Manceau, H., Karim, Z., Puy, H., & Peoc'h, K. (2019).** Fonction. In *EMC Biologie médicale* (4th ed., Vol. 14, pp. 1–6). Elsevier Masson SAS
- Mavroudis, P., Scheff, J., Calvano, S., & Androulakis, I. (2013).** Systems Biology of Circadian-Immune Interactions. *Journal of Innate Immunity*, 5, 153-162.
<https://doi.org/10.1159/000342427>
- McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B. I., López-Jaramillo, C., Kessing, L. V., Malhi, G. S., Nierenberg, A. A., Rosenblatt, J. D., Majeed, A., Vieta, E., Vinberg, M., Young, A. H., & Mansur, R. B. (2020).** Bipolar disorders. *The Lancet*, 396(10265), 1841-1856. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0)
- Mental disorders. (2019, November 28).** World Health Organization.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
- Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016).** The role of inflammation in depression : From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature reviews. Immunology*, 16(1), 22-34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
- Mitchell, P. B., Slade, T., & Andrews, G. (2004).** Twelve-month prevalence and disability of DSM-IV bipolar disorder in an Australian general population survey. *Psychological Medicine*, 34(5), 777-785. <https://doi.org/10.1017/S0033291703001636>
- Moman, R. N., Gupta, N., & Varacallo, M. (2020).** Physiology, Albumin. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459198/>
- Mubarak, A., Gad, E., & Ibrahim, W. (1998).** Immunological study of manic patients. *European Neuropsychopharmacology - EUR NEUROPSYCHOPHARMACOL*, 8.
[https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(98\)80270-8](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(98)80270-8)
- Mülberg, J., Schooltink, H., Stoyan, T., Günther, M., Graeve, L., Buse, G., Mackiewicz, A., Heinrich, P. C., & Rose-John, S. (1993).** The soluble interleukin-6 receptor is generated by shedding. *European Journal of Immunology*, 23(2), 473-480.
<https://doi.org/10.1002/eji.1830230226>
- Muneer, A. (2016).** Bipolar Disorder : Role of Inflammation and the Development of Disease Biomarkers. *Psychiatry Investigation*, 13(1), 18-33. <https://doi.org/10.4306/pi.2016.13.1.18>
- Muneer, A. (2016).** The Neurobiology of Bipolar Disorder : An Integrated Approach. *Chonnam Medical Journal*, 52(1), 18-37. <https://doi.org/10.4068/cmj.2016.52.1.18>

- Negash, A., Alem, A., Kebede, D., Deyessa, N., Shibre, T., & Kullgren, G. (2005).** Prevalence and clinical characteristics of bipolar I disorder in Butajira, Ethiopia : A community-based study. *Journal of Affective Disorders*, 87(2-3), 193-201. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.03.011>
- Neher, J., & Cunningham, C. (2019).** Priming Microglia for Innate Immune Memory in the Brain. *Trends in Immunology*, 40(4), 358-374. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.02.001>
- Newcomer, J. W. (2006).** Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67 Suppl 9, 25 30; discussion 36-42.
- Nguyen, T. T., Kosciolk, T., Eyler, L. T., Knight, R., & Jeste, D. V. (2018).** Overview and systematic review of studies of microbiome in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 99, 50 61. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.01.013>
- Orihuela, R., McPherson, C. A., & Harry, G. J. (2016).** Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *British Journal of Pharmacology*, 173(4), 649-665. <https://doi.org/10.1111/bph.13139>
- Osimo, E. F., Cardinal, R. N., Jones, P. B., & Khandaker, G. M. (2018).** Prevalence and correlates of low-grade systemic inflammation in adult psychiatric inpatients : An electronic health record-based study. *Psychoneuroendocrinology*, 91, 226 234. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.02.031>
- Ozaras, N., Goksugur, N., Eroglu, S., Tabak, O., Canbakan, B., & Ozaras, R. (2012).** Carbamazepine-induced hypogammaglobulinemia. *Seizure*, 21(3), 229-231. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.12.013>
- Peen, J., Schoevers, R., Beekman, A., & Dekker, J. (2009).** The current status of urban–rural differences in psychiatric disorders. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 121, 84-93. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01438.x>
- Phillips, M. L., & Kupfer, D. J. (2013).** Bipolar disorder diagnosis : Challenges and future directions. *Lancet (London, England)*, 381(9878), 1663-1671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60989-7)
- Raison, C. L., Rutherford, R. E., Woolwine, B. J., Shuo, C., Schettler, P., Drake, D. F., Haroon, E., & Miller, A. H. (2013).** A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression : The role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry*, 70(1), 31 41. <https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.4>
- Ransohoff, R. M., Schafer, D., Vincent, A., Blachère, N. E., & Bar-Or, A. (2015).** Neuroinflammation : Ways in Which the Immune System Affects the Brain. *Neurotherapeutics*, 12(4), 896-909. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0385-3>

Rantala, M. J., Luoto, S., Borráz-León, J. I., & Krams, I. (2021). Bipolar disorder : An evolutionary psychoneuroimmunological approach. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 122, 28-37. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.031>

Raynes, J. G. (2015). Acute-Phase Proteins. In *ELS* (p. 1-9). American Cancer Society. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0000497.pub2>

Renaud, J., Thérien, H.-M., Plouffe, M., & Martinoli, M.-G. (2015). La neuro-inflammation : Dr Jekyll ou Mr Hyde ? *médecine/sciences*, 31(11), 979-988. <https://doi.org/10.1051/medsci/20153111012>

Rethorst, C. D., Bernstein, I., & Trivedi, M. H. (2014). Inflammation, obesity, and metabolic syndrome in depression : Analysis of the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(12), e1428-1432. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09009>

Rifai, N., & Ridker, P. M. (2003). Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States : Implication for clinical interpretation. *Clinical Chemistry*, 49(4), 666-669. <https://doi.org/10.1373/49.4.666>

Rizzo, L. B., Costa, L. G., Mansur, R. B., Swardfager, W., Belangero, S. I., Grassi-Oliveira, R., McIntyre, R. S., Bauer, M. E., & Brietzke, E. (2014). The theory of bipolar disorder as an illness of accelerated aging : Implications for clinical care and research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 42, 157-169. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.004>

Roh, J. S., & Sohn, D. H. (2018). Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Network*, 18(4). <https://doi.org/10.4110/in.2018.18.e27>

Rosenblat, J. D., & McIntyre, R. S. (2016). Bipolar Disorder and Inflammation. *Psychiatric Clinics of North America*, 39(1), 125-137. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.09.006>

Rosenblat, J. D., & McIntyre, R. S. (2017). Bipolar Disorder and Immune Dysfunction : Epidemiological Findings, Proposed Pathophysiology and Clinical Implications. *Brain Sciences*, 7(11). <https://doi.org/10.3390/brainsci7110144>

Rzhetsky, A., Wajngurt, D., Park, N., & Zheng, T. (2007). Probing genetic overlap among complex human phenotypes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(28), 11694-11699. <https://doi.org/10.1073/pnas.0704820104>

Sane, A. S., Chawla, M. S., Chokshi, S. A., Mathur, V., Barad, D. P., Shah, V. C., & Patel, M. J. (1990). Serum immunoglobulin status of psychiatric in-patients. *Panminerva Medica*, 32(2), 88-91.

Santa Cruz, E. C., Zandonadi, F. da S., Fontes, W., & Sussulini, A. (2021). A pilot study indicating the dysregulation of the complement and coagulation cascades in treated schizophrenia and bipolar disorder patients. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, 1869(8), 140657. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2021.140657>

Sarma, J. V., & Ward, P. A. (2011). The complement system. *Cell and Tissue Research*, 343(1), 227-235. <https://doi.org/10.1007/s00441-010-1034-0>

Schaffer, A., Isometsä, E., Tondo, L., Moreno, D., Sinyor, M., Kessing, L., Turecki, G., Weizman, A., Azorin, J., Ha, K., Reis, C., Cassidy, F., Goldstein, T., Rihmer, Z., Beautrais, A., Chou, Y.-H., Diazgranados, N., Levitt, A., Zarate, C., & Yatham, L. (2015). Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder : Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 49. <https://doi.org/10.1177/0004867415594427>

Schirmer, M., Smeekens, S. P., Vlamakis, H., Jaeger, M., Oosting, M., Franzosa, E. A., Ter Horst, R., Jansen, T., Jacobs, L., Bonder, M. J., Kurilshikov, A., Fu, J., Joosten, L. A. B., Zhernakova, A., Huttenhower, C., Wijmenga, C., Netea, M. G., & Xavier, R. J. (2016). Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. *Cell*, 167(4), 1125-1136.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.020>

Shabab, T., Khanabdali, R., Moghadamtousi, S. Z., Kadir, H. A., & Mohan, G. (2017). Neuroinflammation pathways : A general review. *International Journal of Neuroscience*, 127(7), 624-633. <https://doi.org/10.1080/00207454.2016.1212854>

Singhal, G., & Baune, B. T. (2021). Chapter 3 - The neuroprogressive nature of bipolar disorder : Mechanisms and implications. In J. Quevedo, A. F. Carvalho, & E. Vieta (Éds.), *Neurobiology of Bipolar Disorder* (p. 23-36). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819182-8.00003-X>

Soeters, P. B., Wolfe, R. R., & Shenkin, A. (2019). Hypoalbuminemia : Pathogenesis and Clinical Significance. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 43(2), 181-193. <https://doi.org/10.1002/jpen.1451>

Sørensen, C. J., Pedersen, O. B., Petersen, M. S., Sørensen, E., Kotzé, S., Thøner, L. W., Hjalgrim, H., Rigas, A. S., Møller, B., Rostgaard, K., Riiskjær, M., Ullum, H., & Erikstrup, C. (2014). Combined oral contraception and obesity are strong predictors of low-grade inflammation in healthy individuals : Results from the Danish Blood Donor Study (DBDS). *PloS One*, 9(2), e88196. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088196>

Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>

Stahl, & Mignon, S. M., & Laurence. (2009). From Neurobiology to Treatment : Bipolar Disorder and Schizophrenia Unraveled. NEI PRESS. <https://books.apple.com/us/book/from-neurobiology-to-treatment-bipolar-disorder-schizophrenia/id452270193>

Stapel, B., Sieve, I., Falk, C. S., Bleich, S., Hilfiker-Kleiner, D., & Kahl, K. G. (2018). Second generation atypical antipsychotics olanzapine and aripiprazole reduce expression and

secretion of inflammatory cytokines in human immune cells. *Journal of Psychiatric Research*, 105, 95-102. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.017>

Stertz, L., Magalhães, P. V. S., & Kapczinski, F. (2013). Is bipolar disorder an inflammatory condition? The relevance of microglial activation: Current Opinion in Psychiatry, 26(1), 19-26. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835aa4b4>

Takahashi, Y., Yu, Z., Sakai, M., & Tomita, H. (2016). Linking Activation of Microglia and Peripheral Monocytic Cells to the Pathophysiology of Psychiatric Disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00144>

Timmerman, R., Burm, S. M., & Bajramovic, J. J. (2021). Tissue-specific features of microglial innate immune responses. *Neurochemistry International*, 142, 104924. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104924>

Tohidpour, A., Morgun, A. V., Boitsova, E. B., Malinovskaya, N. A., Martynova, G. P., Khilazheva, E. D., Kopylevich, N. V., Gertsog, G. E., & Salmina, A. B. (2017). Neuroinflammation and Infection : Molecular Mechanisms Associated with Dysfunction of Neurovascular Unit. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00276>

Uher, R., Tansey, K. E., Dew, T., Maier, W., Mors, O., Hauser, J., Dernovsek, M. Z., Henigsberg, N., Souery, D., Farmer, A., & McGuffin, P. (2014). An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. *The American Journal of Psychiatry*, 171(12), 1278-1286. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14010094>

Vancampfort, D., Vansteelandt, K., Correll, C. U., Mitchell, A. J., De Herdt, A., Sienaert, P., Probst, M., & De Hert, M. (2013). Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder : A meta-analysis of prevalence rates and moderators. *The American Journal of Psychiatry*, 170(3), 265-274. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12050620>

Vassos, E., Agerbo, E., Mors, O., & Pedersen, C. B. (2016). Urban-rural differences in incidence rates of psychiatric disorders in Denmark. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 208(5), 435-440. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.161091>

Wadee, A. A., Kuschke, R. H., Wood, L. A., Berk, M., Ichim, L., & Maes, M. (2002). Serological observations in patients suffering from acute manic episodes. *Human Psychopharmacology*, 17(4), 175-179. <https://doi.org/10.1002/hup.390>

Walker, J. T., Maddan, S., & Walker, J. T. (2013). Understanding statistics for the social sciences, criminal justice, and criminology. Jones & Bartlett Learning.

Walport, M. J. (2001). Complement. *New England Journal of Medicine*, 344(14), 1058-1066. <https://doi.org/10.1056/NEJM200104053441406>

Wang, Y., Kinzie, E., Berger, F. G., Lim, S.-K., & Baumann, H. (2001). Haptoglobin, an inflammation-inducible plasma protein. *Redox Report*, 6(6), 379-385. <https://doi.org/10.1179/135100001101536580>

Wysokiński, A., Margulska, A., Strzelecki, D., & Kloszewska, I. (2015). Levels of C-reactive protein (CRP) in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Nordic Journal of Psychiatry*, 69(5), 346-353. <https://doi.org/10.3109/08039488.2014.984755>

Young, A. H., & Grunze, H. (2013). Physical health of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 442, 3-10. <https://doi.org/10.1111/acps.12117>

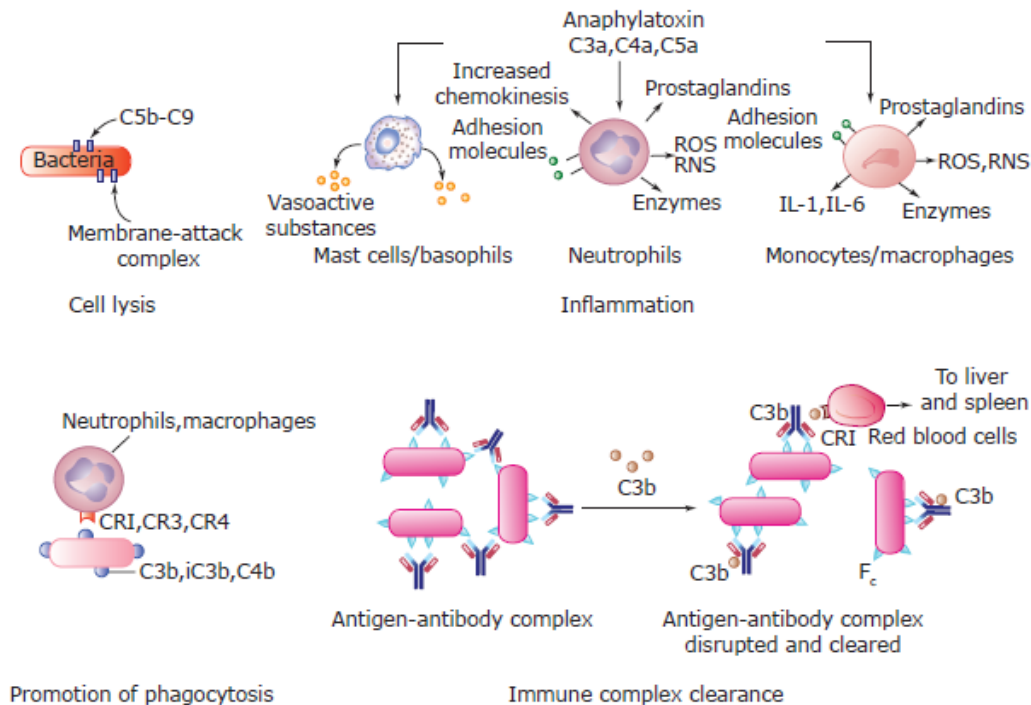
Zarrabi, M. H., Zucker, S., Miller, F., Derman, R. M., Romano, G. S., Hartnett, J. A., & Varma, A. O. (1979). Immunologic and coagulation disorders in chlorpromazine-treated patients. *Annals of Internal Medicine*, 91(2), 194-199. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-91-2-194>

Zhang, J.-M., & An, J. (2007). Cytokines, Inflammation and Pain. *International anesthesiology clinics*, 45(2), 27-37. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e>

Annexes

Annexes

Annexe 1 : Les rôles biologiques des protéines du complément. (Khan, 2009)



Annexe 2 : Matériel non biologique

Le matériel non biologique utilisé dans l'étude a consisté en :

| Matériel de laboratoire et consommables | Appareillage |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Micropipettes - Tubes secs - Tubes EDTA - Embouts jetables pour micropipettes - Cuvettes réactionelles - Cupules eppendorf | <ul style="list-style-type: none"> - Centrifugeuse UNIVERSAL 320R (Hettich) - Turbidimetre SPA plus (Binding site) - Bain marie |

Annexe 3 : Formulaire de consentement.

Formulaire de Consentement libre, éclairé destiné au témoins

(Décret N°92-276 du 6 juillet 1992 portant code de déontologie médicale)

Nom :
Prénom :
Sexe :
Date de naissance :
Adresse :
Numéro de tel :

Le Docteur m'a proposé de participer à une étude intitulée :

.....
.....

J'ai reçu **oralement et par écrit** toutes les informations nécessaires pour comprendre l'intérêt et le déroulement de l'étude, les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles.

J'ai pu poser toutes les questions nécessaires à la bonne compréhension de ces informations et j'ai reçu des réponses claires et précises.

J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant entre les informations reçues et ce consentement avant de prendre ma décision.

En foi de quoi, **j'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche.**

J'accepte que les résultats de cette étude, qui seront toujours anonymes, soient diffusés à des fins scientifiques et en respectant les règles déontologiques de la communauté scientifique.

Par ailleurs, je pourrai éventuellement être sorti(e) de l'étude par le médecin s'il l'estime nécessaire.

Signature :

Je reconnais avoir lu le présent formulaire de consentement et consens volontairement à participer à ce projet de recherche. Je reconnais aussi que le responsable du projet a répondu à mes questions de manière satisfaisante et que j'ai disposé suffisamment de temps pour réfléchir à ma décision de participer. Je comprends que ma participation à cette recherche est totalement volontaire et que je peux y mettre fin en tout temps, sans pénalité d'aucune forme, ni justification à donner. Il me suffit d'en informer le responsable du projet.

Signature du participant :

Date : / / .

Annexe 4 : l'automate SPAplus®



Annexe 5: Exemple d'un des kits utilisés.



Annexe 6: composition des kits utilisés.

- 1x Anti-sérum (Figure 1)
- 2x Contrôle bas et 2x Contrôle haut (Figure 2)
- 6x Calibrateurs (Figure 3)
- 1x Solution tampon (Figure 4)

Annexes

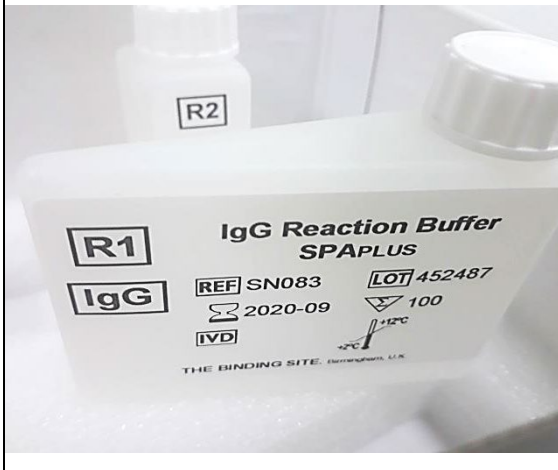
(1)



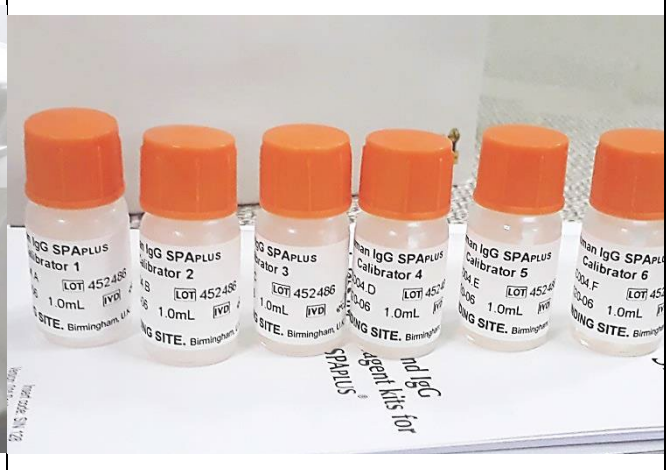
(2)



(3)



(4)



Annexe 7: La procédure de mise en marche.

1. Début de journée

1.1. Mise en route

- Remplir le flacon d'eau distillée (10 litres).
- Vider le flacon de déchets liquides.
- Si nécessaire, remplir les flacons de solutions de lavage acide et alcaline.



ATTENTION, un ordre bien précis doit être respecté dans la séquence de mise en route des différents composants de l'automate.

- Allumer l'interrupteur **ON /OFF** nommé **MAIN POWER** le plus en arrière de l'automate.
- Allumer l'informatique. Le logiciel démarre automatiquement.
- Cliquer sur **OK** dans la fenêtre SELECT OPERATOR puis sur **OK** dans la fenêtre PASSWORD.
- Allumer l'interrupteur ON/OFF nommé SYSTEM POWER le plus en avant de l'automate.
- Attendre que le statut de l'automate soit en IDLE puis cliquer sur **Ready[F1]** pour initialiser.
- Positionner le carrousel à réactifs à bord de l'automate si nécessaire.
- Amorcer l'automate en eau distillée (**Maint. / User Maint / Prime**).
- Attendre la fin de l'amorçage (10 min) puis cliquer à nouveau sur **Ready [F1]**.
- Attendre quelques minutes (15 min depuis l'allumage) que la température se stabilise à 37°C : **Temp OK**.
- Contrôler la quantité de réactifs chargés à bord de l'automate en cliquant sur **Reagent**.

1.2. Chargement des réactifs

Le statut de l'automate doit impérativement être en **Ready** avant de charger des réactifs.

- Cliquer sur **Bottle** pour accéder aux paramètres des flacons.
- Si nécessaire, supprimer les anciens réactifs et diluants en cliquant sur le champ R1 du flacon vide et en cliquant sur **Line Clear** puis **OK**.
- Mettre le nouveau réactif ou diluant à la position voulue sur le carrousel à réactif.
- Entrer le numéro de la position du réactif ou diluant dans le champ **Position** en bas à droite de l'écran et cliquer sur **Bottle Read**

Attention : il est impératif de ne faire lire qu'un seul flacon à la fois, en entrant sa position dans la case prévue à cet effet. L'oubli de saisie d'un numéro de position entrainera la lecture de toutes les positions et la remise au maximum de tous les compteurs. Si une erreur est faite, ne pas cliquer sur **Update** mais sur **Exit** afin de sortir sans sauvegarder l'erreur.

- Quand tous les réactifs sont enregistrés, cliquer sur **Update** pour sauvegarder les modifications puis sur **Exit** pour fermer la fenêtre.

NB : Si un nouveau lot de réactif a été chargé, il est nécessaire de calibrer ce réactif avant toute autre action. Cf chapitre 8.

Annexe 8: la gestion du contrôle de la qualité.

2. Gestion des contrôles de qualité

Si un nouveau lot de réactif a été chargé, il est nécessaire de modifier les valeurs cibles des contrôles.
Cf chapitre 9.2

2.1. Réaliser les contrôles de qualité

2.1.1. En utilisant les positions C dédiées

Si les contrôles ne sont pas suivis par le SIL, suivre la méthodologie suivante hormis la section '❖'.

Si les contrôles sont suivis par le SIL, suivre la méthodologie suivante :

- Dans le menu principal, cliquer sur **Order [F7]** pour entrer dans le menu de création des demandes.
- La position du contrôle sera par défaut sur C1. Pour la modifier, saisir la position requise du contrôle dans la case **Position No** et appuyer sur la touche **Entrée** du clavier.

Chaque position C de contrôle ne peut être utilisée qu'une seule fois dans une journée.

- Sélectionner le nom du contrôle dans la liste déroulante **Controls**.
- ❖ Renseigner la case **Patient ID** avec le nom du contrôle, à l'aide de la planche de codes-barres fournie. Ce nom sera envoyé via la connexion et permettra l'identification du contrôle et donc le suivi par le Système Informatique du Laboratoire (SIL). Il est indispensable que les contrôles soient identifiés en utilisant toujours le même nom et la même orthographe ; c'est pourquoi l'utilisation des codes-barres est fortement conseillée.
- Sélectionner le ou les test(s) approprié(s) en cliquant sur le nom du test affiché dans la liste de la partie basse de l'écran. Le ou les test(s) sélectionné(s) passeront en bleu.
- Cliquer sur **Order** pour enregistrer la demande et passer à la position suivante.
- Répéter la procédure si d'autres contrôles doivent être effectués puis quitter sur **EXIT**.
- Déposer 200µL de chaque contrôle dans les godets prévus à cet effet (attention : pour les sous-classes d'IgG, prévoir un volume d'au moins 270µL). Placer les godets sur le carrousel approprié et charger ce dernier sur l'appareil.
- Démarrer la série en cliquant sur le bouton **Control** en bas de l'écran.

2.1.2. En utilisant les positions échantillon

Si les contrôles sont suivis par le SIL, merci de contacter votre fournisseur pour obtenir la procédure à suivre.

Si les contrôles ne sont pas suivis par le SIL, suivre la méthodologie suivante :

*Note: les instructions ci-dessous sont valables pour des échantillons sans code-barres ; le système doit donc être paramétré en mode **Sample No**.*

- Dans le menu principal, cliquer sur **Order**, entrer le numéro de position requis dans la case **Position No**. et valider sur la touche 'Entrée' du clavier.
- Sélectionner le nom du contrôle dans la liste déroulante **Controls**.

- Sélectionner le ou les test(s) approprié(s) en cliquant sur le nom du test affiché dans la liste de la partie basse de l'écran. Le ou les test(s) sélectionné(s) passeront en bleu.
- Cliquer sur **Order** pour enregistrer la demande et passer à la position suivante.
- Répéter la procédure si d'autres contrôles doivent être effectués puis quitter sur **EXIT**.
- Placer les contrôles sur le carrousel approprié.
- Placer le carrousel sur l'automate et démarrer la série en cliquant sur **Start[F2]**.

2.2. Gérer les résultats des contrôles de qualité

2.2.1. Visualiser les contrôles du jour

- Dans le menu principal, cliquer sur **QC** et sélectionner **Current QC** dans le menu déroulant.
- Les résultats les plus récents de chaque contrôle sont affichés deux par deux à l'écran ; utiliser les boutons **Next** et **Prev** pour afficher les autres niveaux de contrôles.

Date: 16/06/14 11:66

Current QC

Control Name : IgG Bas Lot No. : 329642 Exp. Date : 31/08/14

| Date/Time | Last Run | Rerun | Test | Pos. No. | Result | Unit | Min | Max | P | S | Error Code | RLotNo |
|-----------|----------|--------------------------|------|----------|--------|------|-----|-----|---|---|------------|--------|
| 06-01-14 | 17:20 | <input type="checkbox"/> | IgG | C1 | 7.031 | g/L | | | | | | 014 |

Control Name : IgG Haut Lot No. : 329641 Exp. Date : 31/08/14

| Date/Time | Last Run | Rerun | Test | Pos. No. | Result | Unit | Min | Max | P | S | Error Code | RLotNo |
|-----------|----------|--------------------------|------|----------|--------|------|-----|-----|---|---|------------|--------|
| 06-01-14 | 17:20 | <input type="checkbox"/> | IgG | C2 | 13.758 | g/L | | | | | | 014 |

Prev
Next
Print
Delete
Save
Exit

Note : Si un contrôle est en dehors de la gamme acceptable, le résultat apparaîtra en rouge avec une lettre H (High) ou L (Low) accolée.

| Pos. No. | Result | Unit | Min | Max |
|----------|--------|------|-------|-------|
| C7 | 21.14H | mg/L | 13.60 | 20.40 |

Les résultats peuvent être imprimés :

- Cliquer sur **Print**
- Une fenêtre s'ouvre avec le message 'Print Current Page ?'
- Choisir **Yes** pour imprimer uniquement les 2 contrôles affichés à l'écran.

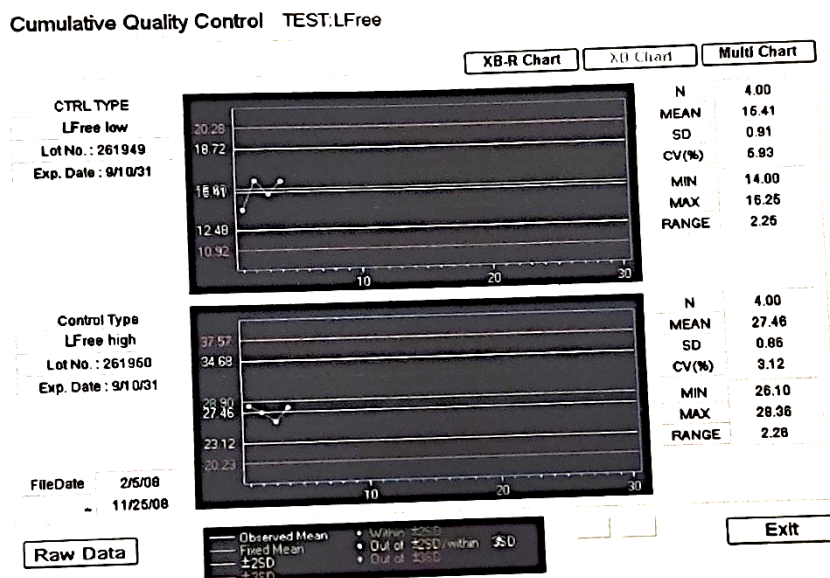
METHODE D'UTILISATION SIMPLEMENT DES RESULTATS LOGICIELS DE QUALITE

- Choisir **No** pour passer à la suite
- Une nouvelle s'ouvre avec le message 'Print All QC Results generated today ?'
- Cliquer sur **Yes** pour imprimer tous les résultats de contrôles du jour ou **No** pour annuler la demande d'impression.

2.2.2. Visualiser les contrôles sur une période

Il est possible de visualiser plusieurs résultats d'un même niveau de contrôle sur une période donnée et pour un lot de contrôle donné.

- Dans le menu principal, cliquer sur **QC** puis sélectionner **Cumulative QC** dans le menu déroulant.
- Renseigner l'ensemble des cases affichées à l'écran.
- Cliquer sur **OK** pour afficher le suivi Levey-Jennings ou sur **Print** pour l'imprimer.



- Cliquer sur **Raw Data** pour afficher l'ensemble des résultats pris en compte sur le graphique.

2.3. Relancer un contrôle

- Dans le menu principal, cliquer sur **QC** et sélectionner **Current QC** dans le menu déroulant.
- Utiliser les boutons **Next** et **Prev** pour afficher à l'écran le contrôle à relancer.
- Cocher la case **Rerun** correspondant au contrôle à relancer.
- Valider sur **Save**.
- Repositionner le contrôle à la même position du carrousel et lancer la série sur **Start[F2]** ou **Control** en fonction de la méthode de travail utilisée (voir chapitre 2.1).

Annexe 9: la réalisation des analyses en détails.

3. Réalisation des analyses

3.1. Automate connecté au système informatique du laboratoire

3.1.1. Vérifier la quantité de réactifs restante

Avant chaque série, vérifier la quantité de réactif et de diluant chargés à bord (onglet **Reagent**).

Voir chapitre 1.2.

3.1.2. Démarrer

Charger les tubes échantillons sur le carrousel en utilisant les positions du cercle externe uniquement (**Attention, le positionnement des tubes ne doit pas comporter plus de 4 espaces vides car le SPAPLUS ne ferait aucune analyse**) et en veillant à placer le code-barres vers l'extérieur. Charger le carrousel sur l'automate puis démarrer en cliquant sur **Start [F2]**.

3.1.3. Relancer un échantillon

Un résultat ne donnant pas satisfaction peut être relancé à l'identique en suivant la procédure ci-dessous :

- A partir du menu principal, cliquer sur **R&E**.
- Placer le curseur dans la case **Sample ID**.
- Scanner le code-barres du patient à relancer à l'aide de la douchette afin d'afficher l'historique du jour pour ce code-barres.
- Dans la colonne **TEST**, cocher le ou les tests à relancer en veillant à relancer la dilution adéquate dans le cas où une re-dilution automatique a été effectuée (le test et la dilution doivent se colorer en bleu).
- Valider sur **Save**.
- Placer le ou les tubes à relancer sur un carrousel échantillon en utilisant les premières positions du carrousel puis placer ce dernier sur l'automate.

Cliquer sur **Start [F2]** pour lancer la série.

3.1.4. Dilutions externes

Les dilutions externes doivent être traitées sur un rack échantillon réservé à cet usage.

Les résultats hors linéarité à la dilution standard sont re-dilués automatiquement par l'automate (sauf pour le CH50). Dans certains cas, le résultat de la re-dilution automatique est également hors linéarité et il est alors nécessaire d'effectuer une dilution externe (Cas N°1). Une dilution externe peut également être nécessaire pour des patients connus avec une concentration forte ne sortant pas aux dilutions programmées (Cas N°2). Ces deux cas doivent être traités par des méthodologies différentes.

CAS N°1 : l'échantillon n'était pas connu, il a donc été passé sur l'automate à la dilution standard puis a été redilué automatiquement. Le résultat de la re-dilution automatique est également hors linéarité (supérieur).

MANUEL D'UTILISATION SIMPLIFIÉE DU SPANDE - LOGICIEL VERSION 1.00

- diluer l'échantillon manuellement à la dilution requise (ex : au 1/100 pour Freelite soit 50µL de sérum + 450µL de diluant, puis à nouveau 50µL+450µL) dans un tube avec le code-barres patient (indiquer clairement la dilution externe sur le tube pour éviter les confusions)
- ouvrir le menu **Order** ; sélectionner **Patient** dans la case **Sample Type** puis scanner le code-barres patient dans la case **Sample ID**.
- sélectionner le test à réaliser qui doit alors passer du bleu au rouge. La dilution doit également apparaître en rouge.
- sélectionner, à droite de l'écran, le test de calcul correspondant (ex : K100 pour KFree dilué au 1/100) ; il doit également apparaître en rouge.
- cliquer sur **Comment** puis, dans le menu déroulant de la case **Hemolysis**, enlever le « zéro » en sélectionnant une case vide.
- valider en cliquant sur **Order**
- placer l'échantillon sur l'appareil en utilisant une des 5 premières positions d'un carrousel échantillon, puis cliquer sur **Start [F2]**

CAS N°2 : l'échantillon était connu et une dilution externe est requise pour un des paramètres à réaliser sur ce tube sans passer par les dilutions standards.

- ouvrir le menu **Order**
- sélectionner **Patient** dans la case **Sample Type** puis scanner le code-barres patient dans la case **Sample ID**.
- sélectionner le ou les tests à réaliser à la dilution standard et sur le tube mère, puis valider sur **Order**
- placer l'échantillon non dilué sur l'appareil puis cliquer sur **Start [F2]**
- attendre le résultat final pour tous les tests de ce tube
- diluer l'échantillon manuellement à la dilution requise dans un tube avec le code-barres patient (indiquer clairement la dilution externe sur le tube pour éviter les confusions)
- ouvrir le menu **Order** puis sélectionner **Patient** dans la case **Sample Type**. Scanner le code-barres du tube dans la case **Sample ID**.
- vérifier la case **Order status** : si le *status* est **Normal**, cliquer dans le menu déroulant afin de sélectionner **Rerun** ; si le *status* est **Rerun**, le laisser en place.
- sélectionner le ou les tests à réaliser sur la dilution externe ; ils doivent apparaître en rouge. Sélectionner également la dilution standard à utiliser (1/10 pour tous les tests sauf IgM, IgGK et IgGL au 1/20 et CH50 au pur) ; elle doit apparaître en bleu.
- sélectionner, à droite de l'écran, le test de calcul correspondant (ex : K100 pour KFree dilué au 1/100) ; il doit également apparaître en rouge.
- cliquer sur **Comment** puis, dans le menu déroulant de la case **Hemolysis**, enlever le « zéro » en sélectionnant une case vide.
- valider en cliquant sur la touche **Order**
- placer l'échantillon sur l'appareil puis cliquer sur **Start [F2]**

Le résultat du test de calcul sera envoyé au dossier patient en tenant compte de la dilution externe.

3.1.5. Enregistrement monodirectionnel

Dans certaines situations, il est possible de n'enregistrer que les tests voulus sur un ou plusieurs patients. Cet enregistrement sera monodirectionnel, donc la demande sera manuelle mais l'envoi des résultats se fera bien par la connexion. Suivre la méthodologie suivante :

- Ouvrir le menu **Order**
- Sélectionner **Patient** dans la case **Sample Type** puis scanner le code-barres patient dans la case **Sample ID**.
- Scanner le code barre dans la case **Patient ID**.
- Sélectionner le ou les tests à réaliser à la dilution standard, puis valider sur **Order**
- Placer l'échantillon sur l'appareil puis cliquer sur **Start [F2]**

A la fin de la série, le ou les résultats seront envoyés directement au SIL.

3.1.6. Enregistrement manuel

Si un échantillon doit être passé manuellement, c'est-à-dire sans aucun rapport avec la connexion au SIL, il est nécessaire de déconnecter l'ASTM en cliquant sur **System** puis **Sys Para** et régler les paramètres comme ci-dessous :

The screenshot shows the following configuration options:

- Run sequence:** Unknown Tray (radio button selected) by Sample, Calibration Tray (radio button selected) by Sample, by Item.
- Sample ID Mode:** by Sample No., by Sample ID.
- Control method:** Unknowns Tray (radio button selected) Last, Calibration Tray (radio button selected) Last, None.
- Reagent Tray:** 24 Bottles, 36 Bottles.
- Auto Rerun SW:** Off, On.
- Sample Probe Wash:** Wash Type (radio button selected) Item, Sample, Specimen.
- ASTM SW:** On, Off.
- Method:** All, Apport.
- Kind of Format:** 1, 2, 3.

Valider sur **Save**.

Enregistrer ensuite le ou les patients de la façon suivante :

- A partir du menu principal, cliquer sur **Order**.
- Dans la case **Position No.**, entrer la position souhaitée en **utilisant uniquement** les positions internes des portoirs échantillons soit **31 à 40** sur le portoir 1, **71 à 80** sur le portoir 2 et **111 à 120** sur le portoir 3.
- Valider sur la touche **Entrée**.
- Dans la case **Patient ID**, entrer l'identifiant patient voulu.
- Sélectionner le ou les tests à réaliser puis valider sur **Order**.
- Lorsque tous les patients manuels sont enregistrés, transférer les échantillons dans des godets et les placer sur le portoir correspondant.
- La liste des patients enregistrés peut être visualisée dans **Order / Worklist**.
- Démarrer la série en cliquant sur **Start[F2]**.

Lorsque la série est terminée, les résultats sont disponibles dans les menus Log et R&E (cf section 4).

Reconnecter ensuite l'automate au SIL en réglant les paramètres comme ci-dessous :

MANUEL D'UTILISATION SIMPLIFIÉ DU SPAPLUS - LOGICIEL VERSION 1.30

Run sequence

Unknown Tray by Sample

Calibration Tray by Sample by Ion

Control method

Unknown Tray None Last

Calibration Tray None Last

Auto Rerun SW Off On

ASTM SW Off On

Method All Apport

Sample ID Mode

by Sample No by Sample ID

Reagent Tray

24 Bottles 36 Bottles

Sample Probe Wash

Wash Type Item Sample Specimen

Kind of Format 1 2 3

Valider sur **Save**.

3.1.7. Rechercher un patient dans les menus R&E et Order

Pour rechercher un patient dans le menu **R&E** :

- Cliquer sur **R&E**
- Placer le curseur dans la case **Sample ID**
- Scanner le code-barres échantillon
- Le dossier du patient s'affiche

Pour rechercher un patient dans le menu **Order** :

- Cliquer sur **Order**
- Sélectionner **Patient** dans la case **Sample Type**
- Scanner le code-barres patient dans la case **Sample ID**
- Le dossier du patient s'affiche

3.2. Automate non connecté au système informatique du laboratoire

3.2.1. Enregistrer la liste de travail

- A partir du menu principal, cliquer sur **Order**.
- Entrer la position de carrousel à utiliser pour le patient (champ **Position No**) puis valider sur la touche *Entrée*
- Dans le champ **Patient ID**, saisir l'identité du patient (code-barres ou Nom)
- Sélectionner le(s) tests à réaliser dans la partie gauche de l'écran ; le nom du test et la dilution doivent apparaître en bleu
- Si un calcul doit être effectué (ex : rapport K/L) sélectionner le calcul dans la partie droite de l'écran ; le nom du calcul doit apparaître en bleu
- Valider sur la touche **Order**
- Lorsque tous les patients sont enregistrés, cliquer sur **EXIT**

Chaque position échantillon ne peut être utilisée qu'une seule fois dans une journée. Il est possible d'utiliser les doubles flèches du menu **Order** pour se rendre à la dernière position utilisée puis la simple flèche pour se rendre sur la première position disponible.

3.2.2. Démarrer

Avant chaque série, vérifier la quantité de réactif et de diluant chargés à bord (onglet **Reagent**).

Voir chapitre 1.2.

Placer le carrousel échantillons contenant les tubes à analyser sur l'automate.

Cliquer sur **Start[F2]**.

3.2.3. Relancer un échantillon

Un résultat ne donnant pas satisfaction peut être relancé à l'identique en suivant la procédure ci-dessous :

- A partir du menu principal, cliquer sur **R&E**.
- Saisir la position du patient à relancer dans la case **PositionNo.** puis appuyer sur **Entrée**.
- L'historique du jour pour ce patient s'affiche.
- Dans la colonne **TEST**, cocher le ou les tests à relancer en veillant à relancer la dilution adéquate dans le cas où une re-dilution automatique a été effectuée (le test et la dilution doivent se colorer en bleu).
- Valider sur **Save**.
- Placer le ou les tubes à relancer sur le carrousel échantillon en utilisant strictement les mêmes positions qu'utilisées précédemment.

Cliquer sur **Start [F2]** pour lancer la série.

3.2.4. Dilutions externes

Les résultats hors linéarité à la dilution standard sont re-dilués automatiquement par l'automate (sauf pour le CH50). Dans certains cas, le résultat de la re-dilution automatique est également hors linéarité et il est alors nécessaire d'effectuer une dilution externe :

Note: Les pré-dilutions manuelles doivent être préparées à partir d'un flacon de diluant séparé et réservé à cette utilisation. Ne pas prendre de diluant dans les flacons chargés à bord de l'automate, ceci invaliderait le décompte des tests réalisables.

- Diluer l'échantillon manuellement à la dilution requise (ex : au 1/100 pour Freelite soit 50µL de sérum + 450µL de diluant, puis à nouveau 50µL+450µL) dans un tube à hémolyse (indiquer clairement la dilution externe sur le tube pour éviter les confusions)
- Ouvrir le menu **Order** ; sélectionner **Patient** dans la case **Sample Type** puis choisir une position disponible dans la case **Position No.**
- Sélectionner, à droite de l'écran, le test de calcul correspondant à la dilution effectuée manuellement (ex : K100 pour KFree dilué au 1/100) ; il doit apparaître en bleu.
- Le ou les tests associé(s) au calcul sont sélectionnés automatiquement
- Valider en cliquant sur **Order**
- Placer l'échantillon sur l'appareil en utilisant la position saisie précédemment, puis cliquer sur **Start [F2]**

3.2.5. Rechercher un patient dans les menus R&E et Order

Pour rechercher un patient dans le menu **R&E** :

- Cliquer sur **R&E**
- Saisir la position dans la case **PositionNo.**
- Appuyer sur *Entrée*
- Le dossier du patient s'affiche

Pour rechercher un patient dans le menu **Order** :

- Cliquer sur **Order**
- Sélectionner **Patient** dans la case **Sample Type**
- Saisir la position dans la case **Position No** et appuyer sur *Entrée*
- Le dossier du patient s'affiche

3.3. Consulter les messages d'erreur

Des fenêtres affichant des messages d'erreur peuvent apparaître à l'écran alors que l'automate est en cours de session. Ces messages sont enregistrés dans les menus "**Error List**" et "**Warning List**". Ces listes doivent être vérifiées à la fin de chaque série de façon à s'assurer qu'aucune fenêtre n'ait été omise.

- **LISTE D'ERREURS**

La liste des erreurs rapporte toutes les erreurs liées au fonctionnement de l'automate. Pour l'afficher, à partir du menu principal, cliquer sur **Maint.** et sélectionner **Error List**. La liste des erreurs potentiellement rencontrées (et leurs significations) se trouve dans le manuel d'utilisation complet.

- **LISTE ALERTE ("WARNING LIST")**

La liste des alertes rapporte toutes les erreurs liées aux échantillons. A partir de l'écran principal, cliquer sur **Warning**.

Annexe 10 : la visualisation et l'impression des résultats.

MANUEL D'UTILISATION SIMPLIFIÉ DU SPA PLUS - LOGICIEL VERSION 1.30

4. Visualisation et impression des résultats

Il existe deux moyens de consulter et d'imprimer les résultats : l'onglet **Log** permet l'affichage de tous les résultats bruts, rangés chronologiquement ; l'onglet **R&E** permet un affichage patient par patient et également un tableau récapitulatif de toute la journée.

4.1. Log

- En bas à droite de l'écran principal, cliquer sur **Log**.
- Par défaut l'écran affichera les résultats de la date du jour, avec les résultats les plus récents en bas de l'écran. Les résultats peuvent être filtrés par date, type d'échantillon, et type de test en utilisant les options de l'écran de sélection.
- Les données peuvent également être rangées par *Patient ID* (PID) ou *Sample ID* (SID = code-barres) en cliquant sur l'entête de la colonne choisie.
- La colonne **Test** peut aussi être utilisée comme tri secondaire afin de regrouper tous les résultats d'une même analyse sous un même PID/SID.

| No. | Date:Time | RC# | Pos | Type(PID) | Type(SID) | Test | Result | DATA MSG | ERR | DI | LOT |
|-----|-------------|-----|-----|-------------|-----------|-------|-----------|----------|-----|------|-----|
| 1 | 12-13 10:36 | 877 | 2 | 123456308 | 123456308 | KFree | 14.01 | | | D10 | 026 |
| 2 | 12-13 12:09 | 884 | 2 | 123456308 | 123456308 | KFree | 15.49 | | | D10 | 026 |
| 3 | 12-13 10:47 | 878 | 3 | 123456314 | 123456314 | KFree | 15.30 | | | D10 | 026 |
| 4 | 12-13 11:02 | 881 | 3 | 123456314 | 123456314 | KFree | ***** -38 | < | | D100 | 026 |
| 5 | 12-13 12:10 | 885 | 3 | 123456314 | 123456314 | KFree | 17.45 | | | D10 | 026 |
| 6 | 12-13 10:48 | 880 | 5 | 123456320 | 123456320 | KFree | 16.24 | | | D10 | 026 |
| 7 | 12-13 11:03 | 882 | 5 | 123456320 | 123456320 | KFree | ***** -38 | < | | D100 | 026 |
| 8 | 12-13 12:11 | 887 | 5 | 123456320 | 123456320 | KFree | 17.32 | | | D10 | 026 |
| 9 | 12-13 10:46 | 876 | 1 | 123456339 | 123456339 | KFree | 12.57 | | | D10 | 026 |
| 10 | 12-13 12:09 | 883 | 1 | 123456339 | 123456339 | KFree | 13.09 | | | D10 | 026 |
| 11 | 12-13 10:47 | 879 | 4 | 123456388 | 123456388 | KFree | 14.55 | | | D10 | 026 |
| 12 | 12-13 12:10 | 886 | 4 | 123456388 | 123456388 | KFree | 15.70 | | | D10 | 026 |
| 13 | 12-13 12:38 | 888 | 1 | contol test | 123456410 | KFree | 13.71 | | | D10 | 026 |
| 14 | 12-13 13:00 | 889 | 1 | | 123456411 | KFree | 15.43 | | | D10 | 026 |

- Pour imprimer tous les résultats sélectionnés cliquer sur **Print**.
- Des lignes de résultats spécifiques peuvent être imprimées en cochant la case **Select Line Print**. La sélection de ces lignes de résultats se fait soit en cliquant sur chaque ligne soit en cliquant sur la première ligne, en appuyant sur la touche "shift" du clavier et en cliquant sur la dernière ligne de résultats. Cliquer ensuite sur **Add**. Les lignes de résultats peuvent aussi être saisies manuellement (par ex 1,3,5,10-15) dans le champ à côté du bouton **Add**.

Cliquer ensuite sur **Print**.

Annexe 11: la procédure d'arrêt.

MANUEL D'UTILISATION SIMPLIFIÉ DU SPAPLUS - LOGICIEL VERSION 1.30

4.2. Review and Edit (R&E)

4.2.1. Patient individuel

- A partir de l'écran principal, cliquer sur **R&E**, puis sélectionner la date en haut à droite.
- Placer le curseur dans la case **Sample ID** puis scanner le code-barres du patient voulu (il est également possible d'entrer manuellement le code-barres patient ; dans ce cas, valider en appuyant sur *Entrée*). Le dossier du patient s'affiche.
- Pour visualiser le rapport résumant toutes les informations et les résultats du patient, cliquer sur **Report** puis sélectionner **Patient Single Report**.
- Les résultats du jour s'affichent (si certains résultats ne s'affichent pas, vérifier les **Setting** ; cf manuel d'utilisation complet section D5.2).

Cliquer sur **Print**.

4.2.2. Tableau récapitulatif

- A partir de l'écran principal, cliquer sur **R&E**.
- Cliquer ensuite sur **Database** puis **F1:Results**.
- Sélectionner la date.
- Cliquer sur **Search** et saisir les numéros d'échantillons (utiliser les positions ou les identifiants) pour sélectionner un groupe de résultats, ou laisser blanc pour visualiser tous les résultats d'une date donnée et choisie.
- Cliquer sur **Search**.
- Le tableau récapitulatif s'affiche. Seuls les derniers résultats s'affichent, ce qui signifie que les dilutions intermédiaires n'apparaissent pas. La dilution utilisée pour rendre le résultat final est indiquée entre parenthèses.
- Cliquer sur **Print** puis sélectionner le profil d'impression voulu entre **1** et **10**.

Cliquer sur **Print**.

5. Fin de journée : Maintenances et procédure d'arrêt

- Vérifier l'état d'usure des cuvettes réactionnelles : **Maint. / Cell Check**. Si une case est colorée en rouge, il est nécessaire de changer les 60 cuvettes dès que possible.
- Réaliser un lavage des cuvettes réactionnelles : **Maint. / User Maint / Cell Washing** (environ 10 minutes).
- Ouvrir le capot de l'appareil, éteindre le logiciel SPAPLUS en cliquant sur **Exit [F6]**
- Eteindre le SPAPLUS et l'unité centrale
- Nettoyer l'extérieur des 3 aiguilles à l'aide d'un chiffon imbibé d'alcool à 70°, après les avoir déplacées manuellement afin d'y accéder plus facilement.

Fermer le capot de l'appareil.