Médéa N° D'ORDRE

République Algérienne démocratique et populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

UNIVERSITE de Dr. YAHIA FARES, MEDEA

FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

Mémoire

Présenté pour obtenir le grade

MASTER II EN IMMUNOLOGIE ET MALADIES INFECTIEUSES

Par

ROUMILI Marwa

RASSOUL Mahfoud

Soutenu Publiquement le :

23 juin 2022

Intitulé :

PHÉNYLALANINE ET IMMUNO-PATHOGÉNÈSE DE LA MALADIE DE PARKINSON

Pr. OUMOUNA mustapha	**Professeur**	**Membre d'honneur**
Pr Benachour karine	**ptofesseur**	**Membre d'honneur**
Dr. MEZIANE warda	**Maître de Conférences A**	**Promotrice**
Dr. KHAMES mammar	**Maître de Conférences A**	**Président**
Dr. GASMI	**Maître de Conférences A**	**Examinatrice**

Année Universitaire 2021-2022

Médéa N° D’ORDRE

Année Universitaire 2021-2022

Résumé

Introduction : La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième maladie neurodégénérative la plus courante qui touche 2 à 3 % de la population âgée de ≥ 65 ans (Poewe et al., 2017). Elle est provoquée par une neuro-inflammation chronique se caractérisant principalement par la perte de neurones dopaminergiques, et de troubles neuropsychiatriques et cognitifs, liés à une perturbation du métabolisme des acides aminés et de neurotransmetteurs (Figura et al., 2018; Latif et al., 2021).

Objectifs : L'objectif de ce travail de master est d'étudier qualitativement et quantitativement l'acide aminé, phénylalanine chez les patients adultes atteints de la maladie de Parkinson comparés aux témoins sains.

But : Évaluer le profil sérique de concentration en la phénylalanine contre la progression de la maladie de Parkinson.

Matériels et méthodes : Une chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des sérums sanguins prélevés chez vingt 20 patients [(5 Femmes et 15 hommes) de moyenne d'âge (57,8 ± 0,8)], atteints de la maladie de parkinson et 20 témoins sains contrôles [(5 Femmes et 15 hommes) de moyenne d'âge 58,5 ± 0,9)], matchés pour le sexe et l'âge (population homogène, p=0.03, p<0.05). Les échantillons sanguins sélectionnés pour cette étude ont été recueillis au niveau de plusieurs laboratoires privés du centre algérien (Alger – Blida – Médéa – Djelfa).

Résultats : Les chromatogrammes représentant les bandes de migration des composés sériques en phénylalanine montrent bien, qualitativement, la présence de cet acide aminé à des taux différents chez les patients atteints de la MP comparés aux contrôles sains. Les taux sériques de phénylalanine, sont plus élevés chez les patients comparé aux témoins ; Nonobstant, la moyenne des concentrations obtenue ne présente pas de différence significative entre les deux populations comparées (p=0,117 ; p>0.05). Ceci reflète la retenue de l'hypothèse nulle, H0 où les concentrations de PHE sont comparables chez les deux populations étudiées.

Conclusion : Nous concluons que le les concentrations sériques de l'acide aminé Phénylalanine chez les patients atteints de la MP sont proches de ceux des témoins, et ce malgré la présence avérée une neuroinflammation chronique due à la pathologie.

Mots clés : Phenylalanine, Maladie de Parkinson , Acides amines, Chromatographie sur couche mince (CCM), Immunométabolisme cellulaire.

Summary

Introduction: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease affecting 2-3% of the population aged ≥ 65 years (Poewe et al., 2017). It is caused by chronic neuroinflammation characterized mainly by the loss of dopaminergic neurons, and neuropsychiatric and cognitive disorders, linked to a disturbance in the metabolism of amino acids and neurotransmitters

Objectives: The objective of this master's thesis is to qualitatively and quantitatively study the amino acid, phenylalanine in adult patients with Parkinson's disease compared to healthy controls. (Figura et al., 2018; Latif et al., 2021).

Purpose: To assess the serum phenylalanine concentration profile against the progression of Parkinson's disease.

Materials and Methods: Thin layer chromatography (TLC) was performed on blood sera taken from twenty patients [(5 women and 15 men) of mean age (57.8 ± 0.8)], suffering from Parkinson's disease and 20 healthy controls [(5 women and 15 men) with an average age of 58.5 ± 0.9], matched for sex and age (homogeneous population, $p=0.03$, $p< 0.05$). The blood samples selected for this study were collected at several private laboratories in the Algerian center (Algiers – Blida – Médéa – Djelfa).

Results: The chromatograms representing the migration bands of serum compounds into phenylalanine clearly show, qualitatively, the presence of this amino acid at different levels in patients with PD compared to healthy controls. Serum phenylalanine levels are higher in patients compared to controls; Notwithstanding, the average of the concentrations obtained does not show any significant difference between the two populations compared ($p=0.117$; $p>0.05$). This reflects the retention of the null hypothesis, H0 where PHE concentrations are comparable in the two populations studied.

Conclusion: We conclude that the serum concentrations of the amino acid Phenylalanine in patients with PD are close to those of controls, despite the proven presence of chronic neuroinflammation due to the pathology.

Keywords: Phenylalanine, Parkinson's disease, Amino acids, Thin layer chromatography (TLC), Cellular immunometabolism.

ملخص

مقدمة: مرض باركنسون (PD) هو ثاني أكثر الأمراض التنكسية العصبية شيوعًا التي تصيب 2-3٪ من السكان الذين تبلغ أعمارهم 65 عامًا.، (Poewe et al., 2017) .(وهو ناتج عن التهاب عصبي مزمن يتميز بشكل أساسي بفقدان الخلايا العصبية الدوبامينية، والاضطرابات العصبية والنفسية والمعرفية، المرتبطة باضطراب استقلاب الأحماض الأمينية والناقلات العصبية. (Figura et al., 2018; Latif et al., 2021).

الأهداف: الهدف من عمل هذا الماجستير هو دراسة الحمض الأميني وفينيل ألانين نوعيًا وكميًا في المرضى البالغين المصابين بمرض باركنسون مقارنة بالضوابط الصحية (الشهود) .

الغرض: تقييم ملف تركيز مصل الفينيل ألانين ضد تطور مرض باركنسون.
المواد والطرق: تم إجراء كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) على أمصال الدم التي تم جمعها من 20 مريضًا [(5 نساء و 15 رجلاً) من متوسط العمر (57.8 0.8)]، مع مرض باركنسون و 20 ضابطًا صحيًا [(5 نساء و 15 رجلاً) يعني العمر 58.5 0.9)]، مطابقة للجنس والعمر (مجموعة سكانية متجانسة تم جمع عينات الدم المختارة لهذه الدراسة في عدة مختبرات خاصة في الوسط الجزائري (الجزائر العاصمة - البليدة - المدية - الجلفة)

النتائج: يظهرالكروماتوغرام الذي يمثل نقاط هجرة مركبات مصل الفينيل ألانين جيدًا، من الناحية النوعية، وجود هذا الحمض الأميني بمعدلات مختلفة في المرضى الذين يعانون من PM مقارنة بالضوابط الصحية. إن مستويات فينيل ألانين في المصل أعلى عند المرضى مقارنة بالشهود؛ ومع ذلك، فإن متوسط التركيزات التي تم الحصول عليها لا يظهر أي فرق كبير بين المجموعتين مقارنة ($p = 0.117$) ؛ ($p > 0.05$)هذا يعكس قبول الفرضية ، H0حيث تكون تركيزات الفينيل الأنين قابلة للمقارنة .

الكلمات المفتاحية: فينيل ألانين، مرض باركنسون، الأحماض الأمينية، كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة(TLC) ، استقلاب المناعة الخلوي.

Avant-propos

Nous présentons nos remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Nous tenons à remercier notre promotrice **Docteure MEZIANE Warda** pour sa disponibilité et sa motivation et ses conseils pertinents qui ont aidé de façon très significative à la réalisation ce mémoire.

Nous souhaitons à remercier les membres du jury pour leur ferveur et dévotion, ainsi que leur honorable présence et temps accordé.

- Professeur OUMOUNA Mustapha
- Docteur KHAMES Mammar
- Docteure GASMI

Merci aux nombreux patients qui ont accepté de témoigner et de partager avec nous un peu de leur histoire de donner leurs prélèvements sanguins pour que ce travail réussisse. Nous leur souhaitons un prompt rétablissement.

Nous souhaitons adresser de très chaleureux remerciements aux personnes suivantes, pour leur disponibilité, pour tout ce qu'ils nous ont apporté, et pour avoir accepté de nous consacrer un peu de leur temps précieux :

- Professeur Karine BENACHOUR – Directrice du Laboratoire de Recherche en Biologie et Pharmacologie Expérimentales, Médéa, de nous avoir admise à travailler dans ledit Laboratoire.
- Professeur Mustapha OUNOUNA – Responsable de la Spécialité Immunologie / Immunologie et Maladies infectieuse à l'université de Médéa.
- Mr. Sofiane mouloud – Directeur du Hall Technologique, Médéa de nous avoir aidé à nous procurer des réactifs de travail.
- L'Ensemble des Doctorants (es), Ingénieure et personnels du Laboratoire de Recherche Biologie et Pharmacologie Expérimentales, d'avoir répondu à nos questions et leur aide tout au long de l'élaboration de ce projet.
- Le Directeur du Laboratoire de Recherche Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie Biomolim, Université de Tlemcen,. Pour sa vive contribution dans la procuration des réactifs, matériels et méthodes de travail expérimental.
- Dr AISSAT Fatiha – Médecin spécialiste en Neurologie d'avoir aidé à recueillir l'échantillonnage pour notre étude.

Dédicace

Je dédie ce mémoire à la mimoir de mes parents, pour l'amour qu'ils m'ont toujours donné, vous êtes présent toujours avec moi.

Je dédie ce mémoire aussi à Maroua roumilli, ma binôme qui m'as toujours soutenu et aider à accomplir ce travail, t'as été durant toute cette période defficile de ma vie à mes côtés, je te remercie infiniment, aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude et ma reconnaissance envers toi, je remercie Allah qui a croisé nos chemins, merci Maroua.

Rassoul .Mahfoud

Je dédie ce travail a mère et A mon très cher père

Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployé pour mon éducation et ma formation. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

Roumili .marwa



Introduction

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente qui atteint le second rang des maladies dégénératives après la maladie d'Alzheimer (SOFMA et al., 2020). Pourtant, la cause de cette maladie reste encore largement inconnue (Balestrino and Schapira, 2020). Elle survient principalement chez les personnes âgées; chez qui elle provoque une neuro-inflammation chronique se caractérisant principalement par la perte de neurones dopaminergiques dont la disparition entraîne un manque accru en dopamine (Latif et al., 2021); qu'est un neurotransmetteur clé du cerveau, intervenant dans la régulation de la cognition, de la mémoire, de la motivation, de l'humeur, de l'attention et de l'apprentissage (Laviolette, 2007)

Les manifestations de la maladie sont connues depuis longtemps. Elle a historiquement été nommée *Campavata* dans l'ancien système médical indien *Ayurveda ;* où on tentait dés lors de la traiter par une plante médicale connue sous l'appellation scientifique « *mucuna pruriens »* (Katzenschlager, 2004). Quelques années plus tard, en 1817, le médecin anglais James Parkinson publia un essai médicale sur la paralysie agitant « An Essay on the Shaking Palsy » , dans laquelle il décrit pour la 1er fois les symptômes de la maladie , et donne les caractéristiques des tremblements et la diminution de la force musculaire ainsi que l'évolution de la maladie au cours du temps. Soixante ans après, Jean-Martin Charcot ce médecin français a effectué une recherche approfondie de la maladie qu'il a renommé en l'honneur de James Parkinson (Goetz, 2011)

La MP touche environs 4 millions de personnes dans le monde. Il semble que l'incidence soit plus élevée chez les Blancs que chez les Noirs, les Hispaniques ou les Asiatiques, avec le plus faible taux pour les Asiatiques (Guillaume and Gilles, n.d.). Dans le monde, la prévalence de cette maladie s'échelonne entre 0.1 % et 0.2 % environ de la population générale, avec une tendance à l'augmentation avec l'âge. À 60 ans, la prévalence est d'environ 1 %, mais s'élève à plus de 4 % à 80 ans. L'incidence de la maladie s'élève à un million de nouveaux cas par année dans le monde (Organisation mondiale de la Santé, 2020).

Il est bien connu que la perte des neurones dopaminergiques (sécréteurs de Dopamine) lors de la MP, entraine des troubles neuropsychiatriques qui s'accompagnent de troubles caractérisés par une inflammation aiguë ou chronique (Latif et al., 2021), tels que le développement d'une dépression, une diminution de la qualité de vie ou des troubles cognitifs, ainsi que des lésions cellulaires, impliquées dans l'étiologie de la MP ; ceux-ci se sont avérés liés à une perturbation

du métabolisme des acides aminés et des neurotransmetteurs ; incriminés dans la progression de la pathologie (Figura et al., 2018) (Laviolette, 2007).

(Figura et al., 2018)Parmi les précurseurs des catécholamines « dopamine », on compte essentiellement deux acides aminés clés, la phénylalanine et la tyrosine. La phénylalanine est un acide aminé essentiel ou indispensable qui ne peut pas être synthétisé par l'organisme et qu'il est apporté par l'alimentation (Kopple, 2007). Les acides aminés jouent de nombreux rôles dans le système nerveux central, servant de neurotransmetteurs, de neuromodulateurs et de régulateurs du métabolisme énergétique , d'une part ; Mais aussi sont impliquées grandement dans la synthèse de nombreuses protéines immunitaires et inflammatoires (Geisler et al., 2013). Ils ont aussi, une fonction immunomodulatrice impliquée dans la régulation des paramètres métaboliques cellulaires qui a été démontrée dans de nombreuses (Miyajima, 2020) ; (Figura et al., 2018)) ainsi que dans le cas de la MP (Figura et al., 2018) ,Parallèlement, les paramètres métaboliques exercent de même, un rôle direct dans la régulation de la fonction des cellules immunitaires et donc la régulation de la réponse inflammatoire (Miyajima, 2020)

Dans la présente étude, nous avons déterminé de manière semi-quantitative les concentrations sériques de phénylalanine chez des sujets atteints de la MP comparés aux sujets sains par technique chromatographique sur couche mince. Le suivi de ces paramètres immuno-métaboliques chez les sujets atteints, tout au long des thérapies peut en revanche être utile pour déterminer la progression de la maladie, mais encore l'établissement d'un profil spécifique d'acides aminés peut servir de marqueur biochimique et immunologique de la progression de la MP et donc la mise en place de thérapies appropriées.

TABLE DES MATIERES

PAGE DE GARDE ……

RESUME……

ABSTRACT……

AVANT-PROPOS ……..

TABLE DES MATIERES……

LISTE DES FIGURES……

LISTE DES ABREVIATIONS……...

INTRODUCTION ……

1. Revue de littérature ……01

1.1. La maladie de parkinson …… 01

1.1.1. Historique …… …01

1.1.2. Epidémiologie ……..01

1.1.3. Les facteurs de risque……03

1.1.3.1. Age ……03

1.1.3.2. Genre (Sexe) ……04

1.1.3.3. Prédisposition génétique……...04

1.1.3.4. Groupe ethnique ……..07

1.1.3.5. Les facteurs de risque environnementaux……07

1.1.3.5.1. Les produits chimiques .....……...07

1.1.3.5.2. Les infections …… ……08

1.1.3.5.3. Un choc émotionnel et le traumatisme et mode de vie ……...09

1.1.3.5.4. L'alcoolisme ……....10

1.1.3.5.5. La mal nutrition ……..10

1.1.4 La symptomatologie ……11

1.1.4.1. Le tremblement de repos……..……12

1.1.4.2. Bradykinésie…….12

1.1.4.3. L'hypertonie…….12

1.1.4.4. La dysarthrie…….12

1.1.4.5. Les troubles de l'humeur……..……12

1.1.5. La pathogénèse……13

1.1.5.1. Pathogénicité sur le plan histologique …… ….13

1.1.5.2. Pathogénicité sur le plan immunitaire ……..……..16

1.1.5.2.1. L'activation de l'immunité Inné……..……..16

1.1.5.2.1.1. La signalisation par la voie NLRP3……18

1.1.5.2.2. L'activation de l'immunité adaptative……21

1.1.5.2.3. Le rôle immunologique de la dopamine……..….21

1.1.6. Traitements et Thérapeutiques……23

1.2. La phénylalanine (Phe)……23

1.2.1. Définition et structure ……...…23

1.2.2. Classification ……24

1.2.2.1. Acide amines aromatique……24.

1.2.3. Digestion et absorption……25

1.2.4. Origine……...25

1.2.5. Le métabolisme de la phénylalanine ……26

1.2.6. Régulation……...…27

2.Chapitre II Matériels et méthode……..……..29

2.1 Population étudiée…….....29

2.1.1Considérations éthiques et administratives……..……...29

2.1.3 Les critères d'inclusion……30

2.1.4 Les critères d'exclusion……...29

2.1.5 Préparation des échantillons……31

2.2 La chromatographie sur couche mince (CCM)……32

2.2.1Généralité sur la méthode……..32

2.2.2CCM des acides aminés……..…33

2.2.3 Matériel et réactifs ……33

2.2.3.1 Matériel……..…33

2.2.3.2 Réactifs et solution……..34

2.2.4Méthodes ……..……..34

2.2.4.1 Préparation de la cuve chromatographique……34

2.2.4.2 Préparation des plaques de CCM……36

2.2.4.3 Préparation des échantillons……37

2.2.4.4 Réalisation des dépôts sur la plaque.....38

2.2.4.5 Migration et séchage……40

2.2.4.6 Révélation de la CCM…… .42

2.2.5 Sécurité ……... 44

2.2.6 Analyse Statistique / Analyse des Chromatogrammes……45

3.Chapitre III. Résultats et interprétation……52

3.1. Résultats et interprétation des données statistiques……52

3.1.1. Répartition des patients selon l'âge (population étudie) ……52

3.1.2.Répartition des patients selon l'âge de 1er diagnostique……52

3.1.3. Répartition des patients selon le genre (sexe)……53

3.1.4. Répartition des patients selon le groupe sanguin (A B O Rh)……..54

3.1.5. Répartition des patients selon le mode de Transmission génétique……..……54

3.1.6. Répartition des patients selon la consanguinité des parents……55

3.1.7. Répartition des patients selon leurs conditions quotidiennes……..56

3.2. Résultats et interprétation des plaques CCM…… 57

4. Chapitre IV. Discussion……..58

Chapitre V. Conclusion et perspectives……..62

Chapitre VI. Bibliographie ……..63

LISTE DES FIGURES

- **Figure 1.1** Incidence et prévalence de la maladie de Parkinson. a | Prévalence de la maladie de Parkinson chez les hommes et les femmes pour 100000 personnes. b | Taux d'incidence de la maladie de Parkinson par 100 000 années-personnes. Les données sont dérivées de deux méta-analyses récentes, qui ont utilisé des taux bruts sans tenir compte des différences démographiques ou méthodologiques entre les études.
- **Figure 1.2** A Substance noire normale, B Substance noire dépigmentée dans la maladie de Parkinson.
- **Figure 1.3** (L) Corps de Lewy dans un neurone dopaminergique du locus niger dans un cerveau atteint la MP.
- **Figure 1.4** Photo-micrographie de l'immuno-histochimique montre l'agrégation de l'alpha-synucléine phosphorylée dans des sections de paraffine d'une glande salivaire mineure forment un corp de Lewy autour d'un acinus, (échelle 20 Um).
- **Figure1.5** Modèle proposé de la sécrétion d'exosomes dépendante du NLRP3 inflammasome microglial et de la transmission de l'α-synucléine exosomale.
- **Figure 1.6** Structure de la phénylalanine.
- **Figure 1.7** La conversion de L-phénylalanine en L-tyrosine sous l'action enzymatique de phénylalanine hydroxylase.
- **Figure 1.8** La synthèse des diverses catécholamines à partir de la phénylalanine.

- **Figure 2.1** Un prélèvement sanguin recueilli dans un tube sec.
- **Figure 2.2** Centrifugation de l'échantillon, (SIGMA 2-16KL) Obtention de la phase SERUM
- **Figure 2.3** Une photo montre les deux phases sanguines séparé après centrifugation
- **Figure 2.4** Le déplacement des échantillons se en respectant la chaîne de froid, glacière isotherme (4-5°C).
- **Figure 2.5** Préparation des Alicots des échantillons sanguins.
- **Figure 2.6** Congélation des échantillons et conservation à (– 22°C).
- **Figure 2.7** Réaction acide aminé et ninhydrine.
- **Figure 2.8** Matériel pour préparer la cuve.
- **Figure 2.9** placer le papier filtre dans paroi de la cuve.
- **Figure 2.10** la préparation de 100 ml de l'éluant.

- **Figure 2.11** Réactivation des paques CCM à l'étuve à 105°C pendant 60 min.
- **Figure 2.12** Tracer avec crayon la ligne de départ et les points des dépôts.
- **Figure 2.13** Retirer les sérums de congélateurs et on les laisse décongelés.
- **Figure 2.14** Échantillons pars ordre et préparer le matériel nécessaire.
- **Figure 2.15** Mettre le tube dans le vortex.
- **Figure 2.16** déposer le sérum dans les dépôts.
- **Figure 2.17** Sécher entre chaque goute.
- **Figure 2.18** placer la plaque dans la cuve .
- **Figure 2.19** Fermer le couvercle immédiatement.
- **Figure 2.20** Arrêter la CCM lorsque le front d'éluant est arrivé à la ligne de repère.
- **Figure 2.21** Préparation du matériel de révélation avec le matériel de sécurité.
- **Figure 2.22** sécher la plaque.
- **Figure 2.21** Placer la plaque dans la ninhydrine.
- **Figure 2. 24** mettre la plaque à l'étuve 10 min 37° C.
- **Figure 2. 25** photo des plaques CCM après révélation.
- **Figure 2.26** CHROMATOGRAMME, Résultat après migration.
- **Figure 2.27** Les mesures de sécurité au laboratoire.
- **Figure 3.1** Répartition des patients selon l'âge.
- **Figure 3.2** Répartition des patients selon l'âge de 1er diagnostic.
- **Figure 3.3** Répartition des patients selon le genre (sexe).
- **Figure 3.4** Répartition des patients selon le groupe sanguin.
- **Figure 3.5** Répartition des patients selon le mode de Transmission.
- **Figure 3.6** Répartition des patients selon le la consanguinité des parents.
- **Figure 3.7** Plaque CCM numéro 01.
- **Figure 3.8** Plaque CCM numéro 02.
- **Figure 3.9** Plaque CCM numéro 03.
- **Figure 3.10** Plaque CCM numéro 04.
- **Figure 3.11** Plaque CCM numéro 05.
- **Figure 3.12** Plaque CCM (T*) refait pour les témoins (T10-T17).
- **Figure 3.13** Plaque CCM numéro 06.
- **Figure 3.14** Plaque CCM numéro 07.
- **Figure 3.15** Plaque CCM numéro 08.
- **Figure 3.16** Plaque CCM numéro 09.

- **Figure 3.17** Plaque CCM numéro 10.
- **Figure3.18** Représentation graphique du profil sérique de Phénylalanine chez les patients atteints de la maladie de Parkinson comparés aux témoins sains ($p = 0.117$, $p > 0.05$).

LISTE DES TABLAEAUX

Tableau 1.1 Les gènes responsables de la MP

Tableau 1.2 Laractéristique et habitudes de vie de la population d'étude (Algérie- Tlemcen)

Tableau 3.1 Répartition des patients selon leurs conditions quotidiennes.

Tableau 3.2 Independent Samples T-Test Assumption Checks

LISTE DES ABREVIATIONS

MP : La maladie de parkinson.

PHe : phénylalanine

L-Dopa : l-domapine

MPTP : l-méthyl-1,2,4,6-tétrahydropyridine.

ACH : l'acétylcholine.

SARS-COV-2 : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère causé par virus COVID-19 humain (CORONA virus).

HC : l'homocystéine

αSYN : l'alpha-synucléine

MPI : La maladie de parkinson idiopathique.

CL : corp de lewy

H.pylori : l'Helicobacter pylori

NLRP3 : NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3

PRR : Pattern Recognition Receptor

PAMP : pathogen-associated molecular patterns

TLR : Toll Like Receptor

DAMP : damage-associated molecular patterns

Kda : Kilodaltons

LRR :(leucin-rich repeat C-terminal)

ASC : Ambulatory Surgical Center

IL : interleukines

PYD :pyrin domain

NF-κB : nuclear factor-kappa B

LT : lymphocyte T

LB : lymphocyte b

HLADR : acronyme de Human Leucocyte Antigene - DR isotype

NK : naturel killer

Treg : lymphocyte T régulatrice

CD : cellule dendritique

TRAF6 : TNF receptor-associated factor 6

BHE :la barrière hémato-encéphalique

IMAOB monoamine-oxidase type B inhibitor

ICOMT : catechol-o-methyl-transferase inhibitor

IDDP : La dopa décarboxylase périphérique .

IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry

Tyr :la tyrosine

Trp : Tryptophane

BH4 : Le cofacteur 5,6,7,8-tétrahydrobioptérine .

TM : transmission maternel

Liste des annexes

- **Annexe 2.1** Ordre de stage (pour faires les prélèvements).
- **Annexe 2.2** Demande administrative pour les prélèvements des patients.
- **Annexe 2.3** Demande administrative pour prélèvements des témoins
- **Annexe 2.4** Consentement éclairé en français.
- **Annexe 2.5** Consentement éclairé en arabe.
- **Annexe 2.6** Exemplaire de questionnaire.

1 Chapitre I. Revue de littérature

1.1 La maladie de parkinson

1.1.1 Historique

Dans l'ancienne littérature indienne plusieurs maladies du tremblement ont été décrites se nommer « Kampavata » est le tremblement qui se rapproche le plus du parkinson, il y a plus de 6000 ans le traitement pour *Kampavata* se basait sur l'utilisation de Mucuna Prurians (aussi appelé le haricot de velours) reconnue récemment pour ces graines riches en L-Dopa, (précurseur de la dopamine).

Par ailleurs ,dans un essai intitulé « An Essay on the Shaking Palsy » James Parkinson (1755-1824) offre une description claire et détaillée de six patients présentant des tremblements de repos, des troubles de la posture et de la marche, une rigidité musculaire et une lenteur des mouvements volontaires, cette maladie que Parkinson appelait « paralysie agitante » sera plus tard renommée en son honneur « Maladie de Parkinson » (MP) par le neurologue français Jean-Martin Charcot et le mérite revient à James Parkinson de décrire la première fois cette maladie en 1817 dans son étude (Dorsey et al., 2007).

1.1.2 Epidémiologie

La maladie de Parkinson est relativement fréquente, et les résultats épidémiologiques de la maladie de cette affection sont variables selon la méthodologie de chaque étude, les plus basses valeurs de prévalence sont observées dans les pays orientaux et africains et les plus hautes dans les pays occidentaux à l'inverse la prévalence de la MP est plus faible en Afrique noire que chez des caucasiens ou Afro-Américains, cette maladie est légèrement plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (Ascherio and Schwarzschild, 2016).

L'incidence de la maladie s'élève à un million de nouveaux cas par année dans le monde (Organisation mondiale de la Santé, 2020).

Le taux d'incidence annuels standardisés en fonction de l'âge dans les pays à revenu élevé de 14 pour 100 000 personnes dans la population totale et de 160 pour 100 000 personnes âgées de 65 ans ou plus, une mesure peut-être plus interprétable de la fréquence des maladies est le risque à vie, qui était estimé à 2 % pour les hommes et à 1.3 % pour les femmes (Ascherio and Schwarzschild, 2016). En effet, dans toutes les études l'incidence de la maladie de Parkinson est

faible avant l'âge de 50 ans, mais il augmente rapidement avec l'âge, après l'âge de 80 ans la maladie est très rare (Ascherio and Schwarzschild, 2016).

La prévalence de la maladie est généralement acceptée à partir de 100 à 200 pour 100 000 personnes et l'incidence annuelle est de 15 par 100000 habitants ,il y a une discussion continue sur la question de savoir s'il y a une augmentation de l'occurrence de la maladie, dépassant ce à quoi on peut s'attendre dans un vieillissement, la MP est rare avant l'âge de 50 ans et atteint une prévalence de 4% dans les groupes d'âge les plus élevés et représente une cause fréquente de morbidité qui affecte1-2 pour 1000 de la population à tout moment, affecte les hommes légèrement plus souvent plus que les femmes. Il peut y avoir une augmentation d'apparition de la maladie qui ne peut être expliquée par changements démographiques de la population seulement (Tysnes and Storstein, 2017).

Les grandes découvertes ont profondément changé notre compréhension de la maladie de Parkinson et de ses déterminants, attendu que les études génétiques ont révélé l'hétérogénéité de la maladie et un aperçu de sa pathogénèse et de son étiologie.

Les enquêtes épidémiologiques ont fourni la preuve que les facteurs comportementaux et environnementaux jouent un rôle clé dans la pathogenèse et la progression des maladies neurodégénératives, cette preuve est renforcée et complétée par 90% des cas de MP ont aucune cause génétique identifiable, et que de nombreux facteurs associée à un risque modifié de la MP ont des propriétés neuro-protectrices ou neurotoxiques chez l'animal modèles de la maladie.(Ascherio and Schwarzschild, 2016).

La prévalence de la maladie de Parkinson ajustée selon l'âge, qui reflète à la fois l'incidence et la mortalité semble être plus faible en Afrique qu'en Europe et dans les Amériques, l'incidence en Asie est semblable à celle en Europe et dans les Amériques, les données sur l'incidence selon l'ethnicité sont éparses et incohérentes. (Ascherio and Schwarzschild, 2016).

dans une étude menée à New York aux États-Unis, l'incidence était plus élevée chez les personnes de race noire que chez les personnes de race blanche, l'incidence ajustée selon l'âge et le sexe de la maladie de Parkinson était la plus élevée chez les hispaniques (16.6 pour 100 000 personnes), suivis des blancs non hispaniques (13.6 /100 000 personnes), des asiatiques (11.3 /100 000 personnes) et des noirs (10.2 /100 000 personnes), l'incidence était également plus élevée chez les personnes blanches (Ascherio and Schwarzschild, 2016).

La maladie de Parkinson est 2 à 5 fois plus fréquente dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement. (Tanner, 1992)

La prévalence de la maladie de Parkinson en Europe selon la méta-analyse « Europarkinson » serait d'environ 1700 cas pour 100000 habitants au-dessus de 65 ans allant de 600 cas pour 100000 habitants entre 65 et 69 ans à 2600 cas pour 100000 habitants entre 85 à 89 ans (Beghi et al., 1994).

Les résultats des études de série de la littérature sont presque similaires avec un âge moyen de début entre 58 et 62 ans, avant 20 ans (Parkinson juvénile) la maladie est exceptionnelle et doit faire rechercher des causes héréditaires mutation de la parkine, avant 40 ans la maladie de Parkinson est rare et représente 10% des cas selon les études de et la majorité des patients ont un âge de début entre 40 et 80 ans 90% des cas. (Tanner, 1992).

En Afrique, la prévalence de la MP est estimée à 1.3 millions de patients, il semble que la maladie est plus fréquente au nord d'Afrique qu'en Afrique subsaharienne (Cilia et al., 2011).

Finalement, en Algérie près de 5000 patients ont été estimés en 2010. (Beghdadli et al., 2014).

1.1.3 Les facteurs de risque

La cause de la maladie de Parkinson reste inconnue, les principaux facteurs de risque associés à la maladie de parkinson sont représentés par l'âge avancé, le sexe masculin, la race blanche caucasienne, l'habitat en zone rurale de pays industrialisés, l'exposition ou l'utilisation d'insecticides, pesticides, herbicides, consommation d'eaux de sources, absence de tabagisme et présence de cas similaires (Tanner and Goldman, 1996) (Tysnes and Storstein, 2017).

1.1.3.1 Age

L'augmentation de l'âge est le seul facteur de risque sans équivoque pour la MP et l'incidence de cette affection augmente avec l'âge tout au long de la vie ainsi dans toutes les études communautaires quelle que soit la prévalence absolue de la maladie dans la population (Tanner and Goldman, 1996) (Tysnes and Storstein, 2017).

Les résultats des études de série de la littérature sont presque similaires avec un âge moyen de début entre 58 et 62 ans , après l'âge de 80 ans la maladie est très rare, avant 20 ans c'est la

Parkinson juvénile la maladie est exceptionnelle et doit faire une recherche sur le plan héréditaires (Tanner, 1992).

Les causes de cette relation ne sont pas connues et l'explications possibles de la corrélation presque exponentielle entre l'augmentation de l'âge et la prévalence de la MP comprennent la vulnérabilité neuronale liée à l'âge ou un mécanisme causal dépendant du passage du temps, en raison de la force et de la persistance et la cohérence de ce facteur de risque les comparaisons de la fréquence des maladies entre les populations doivent être ajustées en fonction de leurs différences de répartition en fonction de l'âge (Tanner and Goldman, 1996).

1.1.3.2 Genre (Sexe)

Un pourcentage croissant d'études révèle que les hommes ont une prévalence légèrement accrue de la MP ajustée en fonction de l'âge, cette tendance se maintient également dans toutes les races que l'espérance de vie des femmes est plus importante que celle des hommes, (Tanner and Goldman, 1996), toutes les études font état d'un nombre plus élevé de maladie de Parkinson chez les hommes que chez les femmes avec un sexe ratio en moyenne de 1,2 à 1,4 (Ascherio and Schwarzschild, 2016).

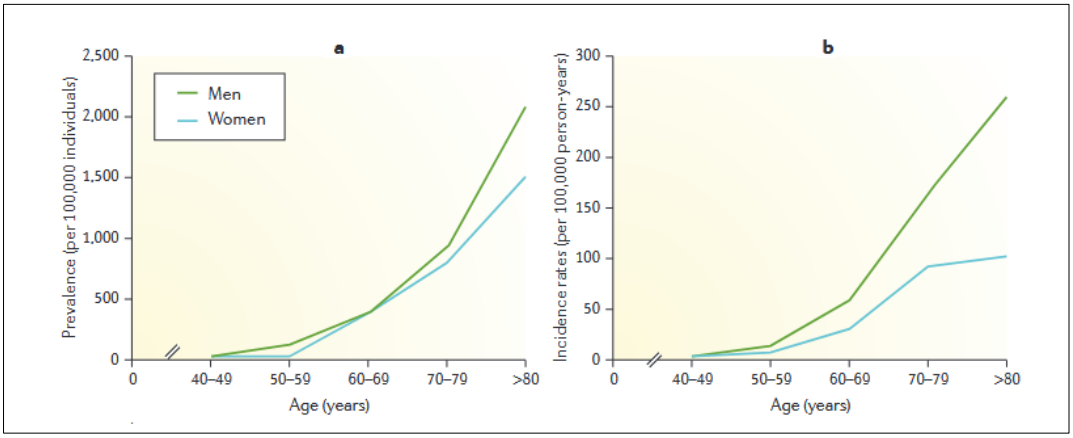


Figure 1.1 Incidence et prévalence de la maladie de Parkinson. a | Prévalence de la maladie de Parkinson chez les hommes et les femmes pour 100000 personnes. b | Taux d'incidence de la maladie de Parkinson par 100 000 années-personnes. Les données sont dérivées de deux méta-analyses récentes, qui ont utilisé des taux bruts sans tenir compte des différences démographiques ou méthodologiques entre les études (Poewe et al., 2017).

1.1.3.3 Prédisposition génétique

En 1900, Gowers a publié une étude dans laquelle il avait identifié des antécédents familiaux chez 15% patients parkinsoniens, ce chiffre est toujours valable puisque 15 à 25 % des sujets parkinsoniens rapportent des antécédents familiaux avec la présence d'un apparenté de premier degré atteint la maladie de parkinson dans 10 à 20 % des cas, les études cas-témoins montrent également un risque relatif plus élevé de développer la MP, en particulier de début précoce (Sellbach et al., 2006).

La maladie de Parkinson était considérée comme une maladie purement sporadique, mais ces dernières années avec l'avènement de nouvelles technologies avancées dans le domaine de la génétique moléculaire, de nombreux groupes d'étude ont découvert d'importantes influences génétiques au développement de la maladie (Wider et al., n.d.2004)**.**

Certaines études épidémiologiques soulignent l'importance de la génétique dans la MP, le plus souvent en démontrant une incidence plus élevée chez les sujets ayant un membre de leur famille atteint, la probabilité d'avoir développé cette maladie à l'âge de 80 ans est de 2% dans la population générale, de 5 à 6% si un parent direct est atteint, et de 20 à 40% si un parent et un membre de la fratrie sont atteints (Wider et al., n.d.).

L'hérédité est un facteur de risque couramment identifier pour la MP, nombreux exemples de parkinsonisme familial ont été signalés, dans plusieurs familles de multiples membres avec un parkinsonisme autosomique apparemment dominant, mais la plupart de ces études sont limitées par leur dépendance aux histoires familiales pour les parents décédés (Tanner and Goldman, 1996).

Bien que l'origine et les causes de la MP demeurent inconnues, 5 à 10 % des patients atteints par cette maladie neurodégénérative présentent une mutation de gêne(s) spécifique(s) ,la découverte en 1997 de mutations au niveau du gène SNCA, codant pour l'α-synucléine et impliqué dans une forme rare de la MP, a suscité l'intérêt pour l'étude des facteurs génétiques impliqués dans l'étiologie de la maladie, par la suite, d'autres mutations de gènes spécifiques codant pour des protéines telles que parkin, et PINK1 et LRRK2 ont été identifiés comme causes de formes héréditaires de la MP (Gautier et al., 2014).

Ainsi que l'un des premiers gènes identifiés est le gène PARK1 en 1997, qui code pour la protéine α-synucléine, physiologiquement très présente dans les neurones, comme la plupart des maladies neurodégénératives la maladie de Parkinson se caractérise par le dépôt d'agrégats de protéines intracellulaires dans les neurones (Feany, 2004; Wider et al., n.d.2004).

Dans ce cas ,ces agrégats sont appelés corps de Lewy et provoquent progressivement la mort des neurones concernés particulièrement dans la substance nigra, le siège des neurones dopaminergiques mésencéphaliques ,la description des mutations du gène de l'α-synucléine a rapidement conduit à la découverte que cette protéine est un composant majeur des corps de Lewy, bien que les mutations de ce gène restent une cause relativement rare de la maladie de Parkinson et ces découvertes étaient très importantes pour comprendre cette maladie (Feany, 2004).

Notons que les corps de Lewy sont retrouvés dans tous les cas de maladie de Parkinson et qu'ils sont par ailleurs un critère de diagnostic post-mortem, les agrégats d'α-synucléine sont ainsi retrouvés chez les patients porteurs de mutations du gène PARK1 et PARK4 mais également dans les cas sporadiques de la maladie (Feany, 2004).

Un autre gène impliqué dans la pathogénèse de certaines formes familiales est le gène PARK2 codant pour la protéine Parkine, cette dernière a une activité E3 ubiquitine ligase, et sa dysfonction est la cause d'une forme rare de maladie de Parkinson à transmission autosomique récessive (Feany, 2004).

Le gène de PARK 3 été décrites en 1998 avec un parkinsonisme autosomique dominant similaire à la forme sporadique de la maladie, l'autopsie de l'un des sujets atteints a montré des corps de Lewy notamment dans la substance noire (Wider et al., n.d.2004).

Mutation	Gène	Locus chromosomique	Transmission	Âge d'apparition	Fonction de gene	corps de Lewy
park 1	Mutation d'α- synucléine	4q21	AD	40	Le trafique des vésicules synaptiques	+
park 2	parkin (PRKN)	6q25	AR	20	Ligase ubiquitine	-
park 3	/	2pl3	AD	60	/	+
park 4	Multiplication des gènes d'α-synucléine dans le génome	4q21	AD	30	/	+
park 5	UCH-L1	4p15	AD	50	Ubiquitineligase/ hydroxylase	+
park 6	PINK-1	Lp35-36	AR	30	Proteine kinas mitochondriale	+
park 7	DJ-1	Lp36	AR	30	Reponse au stress oxidative	?
park 8	LARK2 ou dardarin	12p	AD	/	Proteine kinas	/
park 9	ATP13A2	1p36	AR	/	ATPase lysosomiale de type	?
park 10	/	Ip32	AD	/	/	?
park 11	/	2q36-q37	AR	/	/	?
park 12	/	Xq21-q25	AD	/	/	?
park 13	HTR2/Omi	2p12	AD	/	Sérine endoprotéase induite par le stress	+

AD Autosomique dominant AR Autosomique récessif - Absence + Présence / Reste inconnue

Tableau 1.1 Les gènes responsables de la MP
(Feany, 2004; Gautier et al., 2014; Sellbach et al., 2006; Wider et al., n.d.)

1.1.3.4 Groupe ethnique

La maladie de Parkinson est plus fréquente dans la population de race blanche caucasienne d'Europe ou d'Amérique du nord que dans les pays de race noire d'Afrique ou de race asiatique.(Tanner and Goldman, 1996).

1.1.3.5 Les facteurs de risque environnementaux

1.1.3.5.1 Les produits chimiques :

L'idée que l'exposition à un agent exogène pourrait causer la MP a été déclenchée par l'observation d'un groupe de parkinsonisme causé par l'injection intraveineuse du composé l-méthyl-1,2,4,6-tétrahydropyridine (MPTP) par des narcotiques Avant cette découverte, le parkinsonisme était connu pour être le résultat de nombreux produits chimiques mais le parkinsonisme induit par le MPTP est remarquable en ce qu'il imite strictement les caractéristiques anatomiques et cliniques de la MP plutôt que de causer des lésions plus répandues au système nerveux central, les recherches expérimentales ont révélé que le MPTP

exerçait un effet neurotoxique puissant et sélectif sur les neurones dopaminergiques. (Tanner and Goldman, 1996).

Par la suite, plusieurs produits chimiques entrant dans la composition d'herbicides, d'insecticides et de pesticides et dont la cible était identique à celle du MPTP, d'être impliqués dans la genèse de la MP.(Dick et al., 2007)

En fin , les études épidémiologiques et les rapports de cas fournissent des preuves d'un lien entre la maladie de Parkinson et l'exposition passée aux pesticides, la susceptibilité aux effets des pesticides et d'autres neurotoxines présumées dépend de la variabilité du métabolisme xénobiotique éventuellement générée par les polymorphismes génétiques, le vieillissement et la variation de l'exposition aux agents environnementaux, y compris les pesticides, l'hypothèse mécaniste la plus simple pour l'association des pesticides avec la maladie de Parkinson est que les pesticides ou leurs métabolites sont directement toxiques pour les mitochondries, bien que la modulation du métabolisme xénobiotique par les pesticides fournisse une hypothèse complémentaire ou alternative. (Le Couteur et al., 1999).

1.1.3.5.2 Les infections

En ce qui concerne les infections virales, il a été noté qu'il existe un lien entre les virus et les neurotransmetteurs, et les voies des protéines des neurotransmetteurs l'acétylcholine (ACh) avec les voies dopaminergiques sont obstruées pendant la MP, comme un résultat de la dégénérescence des neurones de la substance noire du cerveau Cependant, dans le cas d'infections virales.

Notamment, le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) l'agent responsable du COVID-19 humain provoque non seulement des symptômes et des complications au niveau des poumons et du microbiome intestinal, mais un grand nombre de personnes infectées présentent également une série de troubles neurologiques notamment une perte de l'odorat et du goût, des crises, des difficultés de concentration, une baisse de la vigilance et une inflammation du cerveau ,bien que les infections par le SRAS-CoV-2 ne soient pas plus fréquentes chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, on a signalé un taux de mortalité plus élevé, non seulement associé à un âge plus avancé et à une plus longue durée de la maladie, mais aussi à plusieurs mécanismes, tels que des interactions avec le système dopaminergique cérébral et par des réponses inflammatoires systémiques, en effet, un certain nombre des symptômes neurologiques observés chez les patients atteints de COVID-19, ainsi

que les altérations du microbiome intestinal, sont également prévalent chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (Rosen et al., 2021).

l'*Helicobacter pylori* une bactérie à Gram-négatif le plus souvent associée à plusieurs pathologies digestive et même neurologique , Plusieurs études ont démontré l'implication de cette bactérie dans la MP, cette hypothèse née lorsque plusieurs études sérologiques montrent un résultat positive d'*Helicobacter*, en suite la relation est devenue plus significative lorsqu'une étude réalisée en 2017 a montré une corrélation entre l'infection par l'*Helicobacter pylori* extra digestive et le risque de développer une maladie de Parkinson, Ils ont conclu que l'infection chronique par cette dernière contribue à la progression de la maladie bien avant l'apparition de ces signes moteurs.(Shen et al., 2017).

Une autre étude pareille, a révélé une prévalence de 50 % de séropositivité à H. pylori parmi les patients indiens atteints de la maladie de Parkinson et que cette population présentait une moins réponse à la lévodopa (Mridula et al., 2017).

1.1.3.5.3 Un choc émotionnel, traumatisme et le mode de vie

La présente enquête multicentrique réalisée dans l'ouest de l'Algérie (Tlemcen) a montré une relation significative entre le risque de développement la maladie de parkinson et la notion de traumatisme crânien avec perte de connaissance dans le passé et l'histoire familiale de cette affection, ces facteurs lies au mode de vie peuvent influencer la survenue de la maladie, dans Cette enquête, les facteurs liés au mode de vie tels que la consommation de café, d'eau de puits, de source ou de rivière ne jouent pas de rôle dans la MP, cependant une relation positive a été retrouvée entre le fait d'avoir un cas familial de MP ou un traumatisme crânien dans le passé et la survenue de la MP (Beghdadli et al., 2016).

Tableau 1.2 Caractéristique et habitudes de vie de la population d'étude (Algérie- Tlemcen) (Beghdadli et al., 2016)

Variable	Cas *n* = 321 (%)	Témoins *n* = 322 (%)
Genre		
Hommes	174 (54,20)	174 (54)
Femmes	147 (45,80)	148 (46)
Âge de début de la maladie		
Chez les hommes	60,24 ± 12,12 ans	–
Chez les femmes	61,39 ± 11,04 ans	–
Niveau d'étude		
Jamais scolarisé	204 (63,55)	207 (64,28)
1–6 ans d'études	66 (20,56)	61 (18,94)
7 ans d'études et plus	51 (15,88)	54 (16,77)
Habitat rural	141 (43,92)	142 (44,09)
Histoire familiale de MP	51 (15,88)	11 (3,41)
Antécédent de traumatisme crânien	19 (5,91)	5 (1,55)
Type d'eau consommée		
Eau de puits	139 (43,30)	132 (41)
Eau de source	117 (36,44)	106 (32,92)
Eau de rivière	51 (15,88)	45 (13,97)
Tabagisme	101 (31,46)	122 (37,88)
Tabac à priser	44 (13,70)	56 (17,40)
Consommation de café	262 (81,62)	274 (85,10)
Consommation de thé	174 (54,20)	185 (57,45)

MP : maladie de Parkinson.

1.1.3.5.4 L'alcoolisme

Plusieurs études épidémiologiques ont étudié le lien entre la consommation d'alcool risque de MP , dans une étude suédoise ont constaté que la consommation d'alcool augmente le risque accru de 38 % de MP chez les deux sexes après un suivi de 36 ans, le groupe d'âge le plus bas (44 ans), (Eriksson et al., 2013).

Une étude prospective finlandaise a révélé que les personnes qui consommaient <5 g d'alcool par jour par rapport aux non-buveurs avaient un risque plus élevé de MP (Sääksjärvi et al., 2014).

1.1.3.5.5 La malnutrition

Parmi les facteurs environnementaux, la nutrition est l'un des domaines les plus étudiés car il s'agit d'un facteur potentiellement modifiable, l'alimentation est peu impliquée dans le déclenchement de la maladie de Parkinson, elle semble avoir un rôle important dans son évolution.

Le modèle méditerranéen de régime alimentaire rassemblerait l'ensemble des conditions favorables à la réduction du risque de survenue la MP ou au ralentissement de sa progression, plus de 200 études internationales ont montré un effet positif de l'adoption d'un modèle alimentaire proche de la diète méditerranéenne dans de nombreuses maladies métaboliques, et aussi neurodégénératives ainsi, l'adhésion à ce type de régime est associée à une moindre prévalence de la pathologie parkinsonienne (Coudron, 2020).

Produits laitiers, Plusieurs études in vitro et sur des modèles animaux ont relevé l'effet neurotoxique potentiel du lait et des produits laitiers, soit en augmentant le stress oxydatif par l'effet du calcium intracellulaire, soit par des contaminants comme la roténone et le paraquat qui agissent comme des substances toxiques dans les neurones nigras triataux et ça fini par causer la MP (Boulos et al., 2019).

Les vitamines B6, B9 et B12, en revanche, sont des cofacteurs importants dans le métabolisme de l'homocystéine (HC), une ou plusieurs de ces vitamines entraîne une augmentation du taux des effets neurotoxiques ,une concentration élevée de HC a été décrite chez les patients atteints de MP ainsi que dans d'autres troubles neurodégénératifs ;Une conséquence de changements dans les habitudes alimentaires ou les médicaments, en particulier L-Dopa , ou si les niveaux de HC sont plus élevés sont impliqués dans la pathogenèse de la MP (Boulos et al., 2019).

Le calcium, est nécessaire à de nombreux processus cellulaires, y compris l'activation du canal ionique et le second messager activité, d'après les études mécanistes, l'élévation du Ca2+ cytosolique à la suite d'un calcium anormal l'activité des canaux pourrait être l'une des raisons de la mort des neurones dopaminergiques, une forte concentration de Le calcium intracellulaire favorise l'agrégation de αSYN, une composante majeure des corps de Lewy (Boulos et al., 2019).

Les acide aminés, la dopamine cérébrale est synthétisée à partir de la tyrosine par l'action de la tyrosine hydroxylase, qui est le facteur limitant. Cependant, dès 1970, les travaux de Richard Wurtman ont montré qu'une supplémentation en acide aminé tyrosine pourrait stimuler l'hydroxylation de la tyrosine chez les sujets sains, les personnes âgées et les premiers stades de l'activité enzymatique cognitive pour augmenter la production de dopamine dans le cerveau , déclin dû à la maladie de Parkinson ; La complémentation en acide aminé L-tyrosine a été proposée dans la première étape pour la prise en charge aux patients de Parkinson pour le professeur Patrick Lemoine à l'hôpital Vinatier de Lyon , en outre, diverses études ont montré qu'une consommationde L-Tyrosine par le biais d'un régime alimentaire ou d'une supplémentation peut augmenter la synthèse de dopamine dans le cerveau et améliorer diverses fonctions cognitives (Coudron, 2020).

1.1.4 La symptomatologie

Les symptômes classiques de la malade ont été reconnus depuis la description initiale de James Parkinson et reprécisés plus tard par Jean-Martin Charcot, ces symptômes parkinsonien incluent bradykinésie (lenteur des mouvements), L'hypertonie(la rigidité des muscles) , tremblements de repos et d'autre symptômes moteurs sont variables d'une personne à l'autre .(Marras and Lang, 2013). Les symptômes dysautonomiques sont dominés par l'hypotension orthostatique et la constipation. La MP est responsable d'un handicap grave après 10 à 15 ans de progression. (Oquendo et al., 2021).

Des observations cliniques empiriques suggèrent néanmoins deux sous-groupes principaux :

- La MP avec les tremblements comme symptômes dominants (avec une absence relative des autres symptômes moteurs).
- La MP avec les tremblements comme symptômes non dominants (Goetz, 2011).

1.1.4.1 Le tremblement de repos

C'est le premier signe de la maladie, il s'agit du tremblement des extrémités : d'un seul doigt après de la main, parfois même le visage avec un tremblement des lèvres ou du menton, Plus tard, ce tremblement peut toucher les bras et les jambes. Ce tremblement survient au repos et disparaît avec le mouvement ou le sommeil, 25% des parkinsoniens ne présente pas ces signes. (Marras and Lang, 2013).

1.1.4.2 Bradykinésie

C'est un trouble moteur qui se définit comme une lenteur des mouvements, ce signe caractéristique de la MP est le ralentissement observé lors de l'exécution de mouvements volontaires sans perte de force musculaire (Marras and Lang, 2013). Ce ralentissement est en effet souvent présent à l'initiation du mouvement et est potentiellement dangereux car la personne n'est plus en mesure de se rattraper correctement si elle chute par exemple.

1.1.4.3 L'hypertonie

C'est la rigidité musculaire, une raideur des membres et du rachis (colonne vertébrale) qui peut être mise en évidence lorsque le patient étend son bras avec la fixation et l'immobilité d'une articulation, cette hypertonie concerner tout le corps et se remarque souvent au niveau u de la colonne vertébrale et de la racine des membres.(Marras and Lang, 2013)**.** L'évolution tardive de la maladie comprend des troubles de la démarche et une éventuelle atteinte cognitive (Oquendo et al., 2021).

1.1.4.4. La dysarthrie

C'est un trouble de parole et l'incapacité à articuler les mots de façon normale., la dysarthrie touche plus de 80% des patients, ce symptôme affecte la parole et la qualité de la parole et l'intelligibilité ou la prosodie. (SOFMA et al., 2020).

1.1.4.5 Les troubles de l'humeur

Les troubles de l'humeur dans la maladie de parkinson idiopathique (MPI) peuvent être dus au déficit dopamino-sérotoninergique ou au stress lié aux conséquences de la maladie. Ils peuvent

être influencés par différentes facteurs de risque : dépression et le troubles du sommeil (Laroussi et al., 2021).

1.1.5 La pathogénèse

L'un des principaux objectifs de la recherche actuelle sur la maladie de parkinson est d'identifier tous les facteurs impliqués dans la mort des neurones dopaminergiques, l'ordre dans lequel ces facteurs interviennent dans cette cascade délétère et néfaste ; Une telle identification Il sera possible d'envisager des stratégies de traitement adaptées à la MP.

1.1.5.1 Pathogénicité sur le plan histologique et anatomique

La maladie de Parkinson se caractérise par l'atteinte localisée au niveau de mésencéphale dans la substance noire du cerveau qui s'appel (*locus niger*), la sévérité des symptômes moteurs est corrélée à l'importance de la perte de cellules nerveuses dans cette région, mais aussi dans le noyau dorsal du vague et le locus ceruleus ; Les neurones de ces régions produisent des catécholamines, principalement la dopamine, et leur disparition entraîne une chute progressive des taux de dopamine dans le striatum (Folgoas et al., 2013).

Les neurones qui composent ce système sécrètent de la dopamine leurs corps cellulaires se situent dans la substance noire et l'extrémité de leurs axones et synapses se situe au niveau de striatum. La substance noire est un noyau du système nerveux situé à la base du cerveau dans le mésencéphale, son nom provient de la couleur des cellules dense qui composent ce noyau, en effet, elles sont riches en neuromélanine, un pigment de couleur noire. Le striatum est une structure cérébrale qui regroupant deux noyau gris le caudé et le putamen. (Dresse, 1966).

Histologiquement, cette atteinte est mise en évidence par une dépigmentation progressive principalement du locus niger, mais également d'autres régions par exemple le noyau dorsal du vague et locus ceruleus, en effet, les neurones producteurs de dopamine dans ces régions contiennent la neuromélanine c'est un pigment qui confère à celles-ci leur coloration sombre, des enquêtes d'autopsie complètes ont néanmoins démontré que les conséquences de la maladie résulte une diminution très forte de la quantité de ces nouerons et la formation de petit dépôts extracellulaire de neuromélanine, sont relâchés par les neurones apoptotiques, ces derniers restants atrophiques et contiennent des inclusions intra-cytoplasmiques circulaires appelées corps de Lewy (Couloume et al., 2018) (Folgoas et al., 2013).

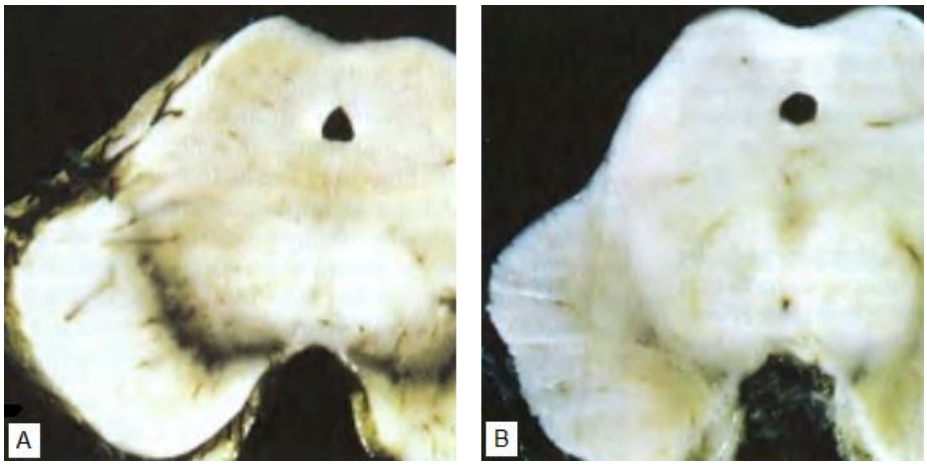


Figure 1.2 A Substance noire normale , B Substance noire dépigmentée dans la maladie de Parkinson (Kumar et al., 2005)

Les corps de Lewy sont des inclusions neuronales intra-cytoplasmiques éosinophiles et habituellement sphériques, ils sont principalement constitués de filaments neuronaux dits intermédiaires, éléments normaux du cytosquelette et d'une protéine du neurone, anormalement agrégée en filaments insolubles, l'alpha-synucleine c'est une protéine présynaptique qui aurait un rôle dans l'apprentissage. (Couloume et al., 2018).

Les corps de Lewy ont été décrits pour la première fois par Friedrich H. Lewy en 1912 dans les neurones de patients atteint de maladie de Parkinson. (Couloume et al., 2018).

La physiopathologie de la démence à CL reste mal comprise, l'accumulation intracellulaire sous forme insoluble de l'alpha-synucléine et le mécanisme de déclenchement de cette accumulation lié à une mutation du gène de l'alpha-synucléine dans certaines formes familiales de maladies de Parkinson. (Ferchichi et al., 2000).

Les corps de Lewy résultent en grande partie d'agrégations intracellulaires composées de la protéine α-synucléine, présente dans ce cas sous forme insoluble et dans une conformation anormale, mais également de neurofilaments, de parkine et d'ubiquitine, ces inclusions intracellulaires éosinophiles et sphériques sont souvent remarquables grâce à leur centre entouré d'un fin halo plus pâle ; Les corps de Lewy s'accumulent progressivement dans les neurones et aboutissant lentement à la dégénérescence de ces derniers (Couloume et al., 2018).

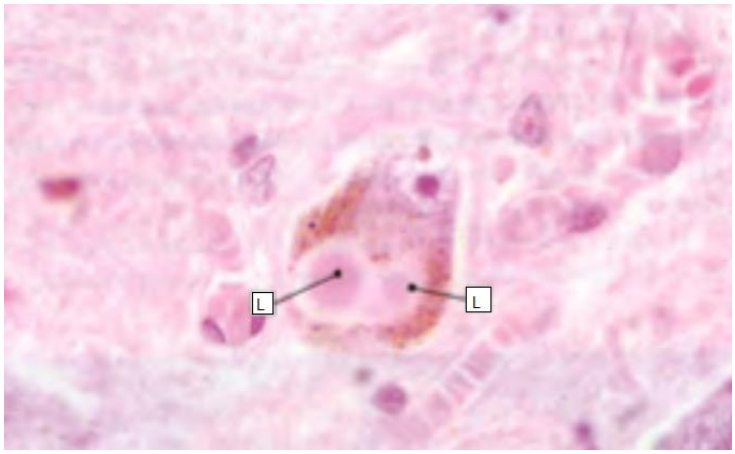


Figure 1.3 (L) : Corps de Lewy dans un neurone dopaminergique du locus niger dans un cerveau atteint la MP (Stevens an Lowe, 1997)

Les innervations autonomes des glandes salivaires, du tube digestif et de la peau sont touchées par le processus pathologique au cours de la maladie de Parkinson et contiennent donc des dépôts d'alphasynucléine agrégée, Ceci a conduit plusieurs équipes de recherche à utiliser des biopsies digestives, cutanées et de glandes salivaires pour essayer de mettre au point des marqueurs périphériques de la maladie de Parkinson afin de confirmer le diagnostic de la maladie (Couloume et al., 2018).

Certains des circuits neuronaux périphériques affectés par Lewy les pathologies sont accessibles aux biopsies, ce qui les rend une source originale de marqueurs qui permettront d'évaluer directement le processus neuropathologique chez les patients vivants atteints de MP, haute densité de corp de Lewy dans l'innervation autonome de la glande sous mandibulaire et la glande salivaire majeure pourrait représenter un site de biopsie prometteur pour cette maladie. (Folgoas et al., 2013). Actuellement es chercheurs utilisent l'immunohistochimie du αSYN agrégée comme un biomarqueur de la maladie. (Shahnawaz et al., 2020) (Folgoas et al., 2013).

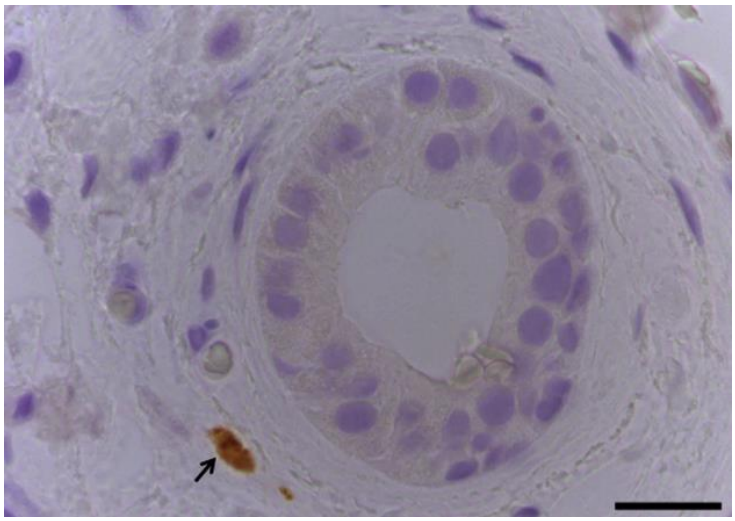


Figure 1.4 Photo-micrographie de l'immuno-histochimique montre l'agrégation du alpha-synucléine phosphorylée dans des sections de paraffine d'une glande salivaire mineure forment un corp de Lewy autour d'un acinus, (échelle 20 Um) (Folgoas et al., 2013)

1.1.5.2 Pathogénicité sur le plan immunitaire

1.1.5.2.1 L'activation de l'immunité Inné

Le déclenchement de mécanismes immunitaires innés apparaît comme un élément crucial des principales maladies neurodégénératives, la microglie et d'autres types de cellules du cerveau peuvent être activés dans un premier temps en réponse à des protéines mal repliées ou localisés de manière aberrante, l'activation de microglie dans la maladie de parkinson se fait par l'agrégation anormal de l'alpha-synucleine a l'intérieure des neurones dopaminergiques, ou l'accumulation de l'amyloïde-β dans l'espace extracellulaire du tissu dans le cas de l'Alzheimer. (Heneka et al., 2014).

La microglie apparaît comme une composante essentielle du système immunitaire innée du cerveau et l'une des cellules importantes des principales maladies neurodégénératives, elles dérivent de précurseurs qui expriment la stimulation des colonies de macrophages. (Heneka et al., 2014).

La microglie et d'autres types de cellules du cerveau peuvent être activés en réponse à des protéines mal repliées et agrèges ou des acides nucléiques localisés de manière aberrante, cela détourne cette cellule de ses fonctions physiologiques et conduit à la libération soutenue de

médiateurs pro-inflammatoires ,en particulier l'inflammasome NLRP3 activer ; par des protéines hôtes anormale « l'alpha-synucleine » (Wang et al., 2020).

Pendant des décennies, le cerveau a été considéré comme un organe immunitaire privilégié, où l'inflammation ne peut se produire que par une infection directe ou après la rupture de la barrière hémato-encéphalique et l'infiltration ultérieure de cellules immunitaires périphériques, ce dernier possède son propre système de défense qui peut intervenir rapidement dans les infections systémiques mineures grâce à différents types de cellules cérébrales qui expriment des récepteurs de reconnaissance de formes (PRR) spécialisés qui peuvent déclencher des voies de signalisation inflammatoires,ces PRR peuvent reconnaître des molécules microbiennes appelées motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) et il s'accumule généralement dans les tissus infectés. (Heneka et al., 2014).

L'une des découvertes les plus remarquables concernant le mécanisme d`activation des cellules microgliales dans la MP a été celle révélant les propriétés structurelles des assemblages ou agrégats d`aSyn capables d`agir comme de véritables motifs moléculaires, ces motifs sont reconnus par les cellules de l`immunité innée, et donc les cellules microgliales, grâce à des récepteurs de reconnaissance de ces motifs moléculaires PRR, tels que les récepteurs Toll-like (TLRs).

En effet, ces découvertes ont permis de mieux comprendre les propriétés proinflammatoires des agrégats d`aSyn et notamment leur capacité à stimuler dans les cellules microgliales la production de cytokines (TNFa, IL6, IL1b), Par ailleurs, il semblerait que la capacité proinflammatoire des assemblages d`aSyn augmente à mesure que leur solubilité diminue, ainsi, les formes fibrillaires induisent une plus forte production de TNFa et d`IL1b que les formes oligomériques ,les autres faits récents liés à la fonction de l'agrégat aSyn induit la production d'IL1b dans les cellules microgliales, c'est la preuve de leur donner une neurotoxicité rôle important de l'inflammasome de type NLRP3 de la famille des récepteurs NOD-like incluant le domaine pyrine 03 avec ces mécanismes.

l'inflammasome est complexe Protéines oligomères impliquées dans l'immunité innée Favorise l'activation par divers signaux inflammatoires maturation des cytokines inflammatoires IL1b et IL18 clivage par activation de la caspase1, dans le cerveau patients atteints de la maladie de Parkinson l'activation de la microglie NLRP3 a été documenté par ailleurs, l'administration orale d'un inhibiteur du NLRP3 (MCC950, composé diarylsulfonyluré) réduit considérablement la

dégénérescence dopaminergique et l'accumulation nigrale d'aSyn agrégée dans ces modèles suggérant que l'activation du NLRP3 microgliale pourrait affections neurologiques comme la sclérose en plaques dans lesquelles un dérèglement primitif du système immunitaire est causal. (Wang et al., 2020).

Comme la microglie représente le principal type de cellule immunologiquement active dans le cerveau ,il convient de noter que d'autres types de cellules du cerveau notamment les astrocytes, les cellules endothéliales expriment également des récepteurs de l'immunité innée et peuvent être activés par ceux-ci (Heneka et al., 2014).

En outre, il est prouvé que des ligands PRR dérivés de l'hôte appelés modèles moléculaires associés au danger (DAMP) peuvent être trouvés dans les cerveaux malades sous la forme de protéines mal repliées, ou de peptides agrégées, ces DAMP peuvent servir directement à déclencher une neuroinflammation dans différents types de cellules cérébrales, récemment les chercheurs sont montré que l'α-synucléine extracellulaire peut agir comme un DAMP pour la microglie dans la maladie de parkinson. (Heneka et al., 2014).

Cependant, il a été démontré que l'activation des microglies avant même l'apparition de tout symptôme (Wang et al., 2020). Elles sont recrutées soit directement par les molécules de danger (DAMP) elles-mêmes, soit par des chimiokines libérées par les autres cellules neuronales alertées du danger. (Wang et al., 2015). Dans un cerveau sain, la microglie forme un réseau presque uniformément réparti commun aux macrophages résidents, sont en contact étroit avec les dendrites et les synapses des neurones voisins. Cette cellule joue un rôle essentiel dans l'élimination des débris accumulés dans le cerveau maintien de l'homéostasie tissulaire. (Heneka et al., 2014).

Plusieurs protéines endogènes comme l'amyloïde-β et l'α-synucléine peuvent se lier aux récepteur qui sont exprimés à la surface de la microglie teurs de reconnaissance des formes (PRR) tels que les récepteurs Toll-like- (TLR2), TLR4, TLR6, CD33, CD36 qui sont exprimés à la surface de la microglie, ce qui favorise leur activation en fonction de la force de la signalisation et répondre en renforçant l'élimination du stimulant ou en sécrétant des médiateurs inflammatoires. (Heneka et al., 2014).

1.1.5.2.1.1 La signalisation par la voie NLRP3

NLRP3 est une protéine de 115 kda constituée d'un domaine LRR (leucin-rich repeat C-terminal) avec domaine N-terminal effecteur PYD (pyrin domain) capable de recruter l'adaptateur ASC, de nombreux motifs moléculaires les PAMP pour pathogène ou les DAMP molécule associé au danger qui sont associés aux réponses pathologiques de la cellule et activent le NLRP3, on peut citer par exemple, des agrégats protéiques comme l'α-synucléine, des cristaux de cholestérol, d'urate de sodium (Groslambert and Py, 2018).

La réponse immunitaire innée protège l'organisme par la détection rapide des agents pathogènes et des lésions grâce à des récepteurs spécialisés comme NLRP3 , ce dernier assemble un inflammasome qui est un complexe cytosolique de signalisation qui active la caspase-1 et contrôle la libération de cytokines et de facteurs inflammatoires produits dans le cytosol comme les interleukines 1β , les pathologies inflammatoires associées à NLRP3 dont la goutte, la MP, l'Alzheimer, révèlent la nécessité d'un contrôle étroit de son activité (Groslambert and Py, 2018).

Dans les microglies, l'assemblage de l'inflammasome NLRP3 nécessite deux signaux, le premier signale dits le priming ou amorçage, et le deuxième c'est le signale d'activation.

Les signaux de priming peuvent être des cytokines ou des PAMP/DAMP qui sont reconnus par des récepteurs TLR qui initient la transcription de nombreux gènes grâce à NF-κB pour « nuclear factor-kappa B » qui est une protéine de la superfamille des facteurs de transcription impliquée dans la réponse immunitaire (Groslambert and Py, 2018, p. 2018).

Le premier signale, le priming de NLRP3 se produit à la suite de l'activation par leurs ligands (DAMPS/PAMPS) de récepteurs TLR, plusieurs voies de priming sont activées successivement lors de l'engagement des TLR.

Ce priming nommé transcriptionnel ,il commence son activité plusieurs heures après l'engagement des récepteurs, puis il active le facteur NF-κB (nuclear factor-kappa B) pour l'expression de NLRP3 fortement augmentée, suffit à se substituer au ce priming, donc, il a été suggéré que le niveau basal de NLRP3 serait insuffisant pour l'assemblage de l'inflammasome et que le priming reposerait alors sur l'augmentation de son expression, ce signal transcriptionnel est nécessaire pour l'expression de certains substrats de l'inflammasome comme la pro-IL-1β et IL-18 (Groslambert and Py, 2018).

Le deuxième signale d'activation, l'α-synucléine déclenche l'assemblage du NLRP3 inflammasome et l'activation de la caspase-1 par la suite la caspase-1 activée clive pro-IL-1β et pro-IL-18 ,la caspase-1 activée clive également la GSDMD en sa forme bioactive la GSDMDNterm, puis la GSDMDNterm s'insère dans la membrane cellulaire et forme des pores,cela affecte la courbure de la membrane et provoquant la formation de MVs et le bourgeonnement des exosomes vers l'extérieur, les MVs recrutent les IL-1β et IL-18 matures, les emballent et transportent leur contenu directement vers la membrane pour libérer les exosomes, les cytokines inflammatoires médiées par les exosomes, ainsi que la transmission et la libération de l'α-synucléine, induisent alors une neuroinflammation et une dégénérescence des neurones dopaminergique ,en retour, les neurones dégénérés libèrent de l'α-synucléine qui stimule à nouveau la microglie. (Si et al., 2021).

L'assemblage de l'inflammasome NLRP3 est donc finement contrôlé par la coordination des étapes de priming et d'activation, ce processus et ces voies de signalisation qui contrôlent son assemblage restent cependant insuffisamment comprises (Groslambert and Py, 2018) (Si et al., 2021).

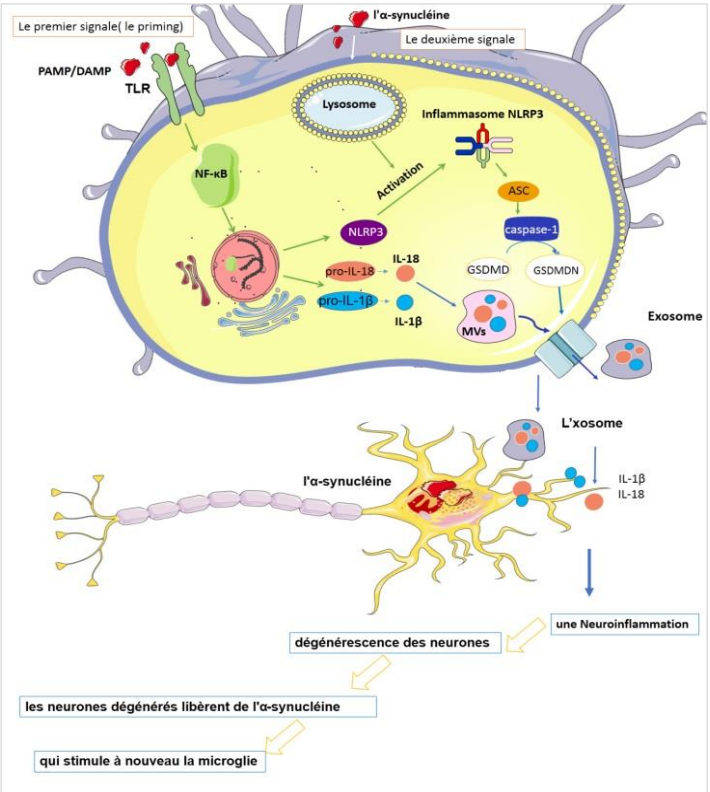


Figure 1.5 Modèle proposé de la sécrétion d'exosomes dépendante du NLRP3 inflamma some microglial et de la transmission de l'α-synucléine exosomale (Si et al., 2021).

1.1.5.2.2 L'activation de l'immunité adaptative

Si les cellules microgliales représentent de toute évidence un acteur cellulaire majeur dans l'orchestration des processus neuro-inflammatoires dans la MP, elles ne sont pas les seules cellules immunitaires à participer et à réguler ces réponses neuro-immunes pathologiques, en effet, à l'instar des réactions inflammatoires périphériques, nous savons aujourd'hui que des mécanismes immunitaires adaptatifs, impliquant des cellules T et B, sont également à l'œuvre dans cette maladie. Ainsi, notre équipe a montré une infiltration de cellules T CD4+ (T auxiliaires) et CD8+ (T cytotoxiques) dans la substance noire des patients parkinsoniens ,ces processus d'infiltration de cellules T sont également observés dans plusieurs modèles de MP chez la souris et participent à la dégénérescence neuronale, cette réponse immune adaptative au niveau central est reflétée d'une certaine façon en périphérie par des modifications du compartiment lymphocytaire circulant chez les patients, en effet, une étude récente montre une réduction globale des cellules T CD4+ chez les sujets parkinsoniens qui serait due à une diminution des populations Th2 (qui sécrètent les cytokines anti-inflammatoires IL-4, IL-5 et IL-13) et T régulatrice (population immunorégulatrice des cellules T effectrices et pathogéniques), par ailleurs, les cellules T CD4+ des patients parkinsoniens montrent sous activation, une plus forte propension à se différencier en population Th1 produisant les cytokines pro-inflammatoires IFN-g et TNF-a, dans la continuité de ces observations, qui en l'état restent descriptives, une découverte majeure a toutefois grandement contribué à établir un lien physiopathologique avec ces mécanismes immuns adaptatifs ,l'identification de variants géniques associés à la maladie dans le gène HLADR (acronyme de Human Leucocyte Antigene - DR isotype; une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de type 2) ,le complexe majeur d'histocompatibilité de type 2, exprimé en surface des cellules présentatrices d'antigène, est indispensable à la présentation de peptides antigéniques aux lymphocytes T CD4 naïfs afin d'assurer leur différenciation en cellules auxiliaires effectrices (Th1, Th2) (Tian et al., 2022).

1.1.5.2.3 Le rôle immunologique de la dopamine

Les neurotransmetteurs, en particulier la dopamine, assurent non seulement la communication neuronale, mais aussi la diaphonie entre les systèmes nerveux et immunitaire ,la dopamine est produite dans le système nerveux périphérique et central, et est généralement associée à un comportement motivé par la récompense dans le cerveau ,les tissus lymphoïdes peuvent être

innervés par des neurones dopaminergiques ,nombreux types de cellules immunitaires (lymphocytes T et B, cellules dendritiques, monocytes/macrophages, neutrophiles et cellules tueuses naturelles) répondent à la dopamine par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques exprimés dans les systèmes immunitaires innés et adaptatifs , ces récepteurs présentent des affinités distinctes pour la dopamine , par conséquent, ce neurotransmetteur joue des rôles immunomodulateurs complexes, en fonction de sa concentration du sous-type de récepteur et de la cellule immunitaire cible, l'hypoactivité dopaminergique centrale a été associée à un risque accru d'inflammation , il a été démontré que l'inhibition dopaminergique de la fonction immunosuppressive Treg en réponse à la dopamine endogène ou exogène et se produit par l'activation des récepteurs dopaminergiques de type D1 qui activent l'adénylate cyclase et favorisant ainsi la prolifération incontrôlée des cellules T effectrices (Pajares et al., 2020a).

De plus, la dopamine peut conduire de manière différentielle la différenciation des cellules T CD4+ en phénotypes inflammatoires Th1 ou Th17, selon le contexte, ce qui pourrait représenter une force motrice au cours de l'auto-immunité, de son côté, la dopamine peut limiter les processus inflammatoires en exerçant un effet inhibiteur sur l'inflammasome NLRP3, Ainsi le récepteur D2 de la dopamine inhibe l'activation de l'inflammasome NLRP3 dans les astrocytes par un mécanisme dépendant de la β-arrestine2 ,il est intéressant de noter que les cellules immunitaires, telles que les cellules présentatrices d'antigènes (CD cellules dendritiques, monocytes) peuvent produire elles-mêmes de la dopamine et répondre de manière autocrine à la dopamine ou la libérer pour moduler les cellules immunitaires voisines , la dopamine stockée dans les cellules dendritiques dérivées de monocytes humains peut être libérée dans la synapse immunologique après une interaction antigène-cellule T, et favorise la différenciation des cellules T vers le phénotype fonctionnel Th2 anti-inflammatoire , en accord avec l'activité dopaminergique réduite dans la MP (Pajares et al., 2020a).

Bien que le rôle de la dopamine dans l'inflammation systémique soit largement reconnu, ce n'est que récemment qu'il a été démontré que la dopamine inhibe l'activation du NF-κB médiée par TRAF6 et l'inflammation via le récepteur D5 de la dopamine dans les macrophages ; Dans une autre étude récente, il a été signalé que la signalisation du récepteur D2 de la dopamine spécifique aux myéloïdes contrôle l'inflammation dans la pancréatite aiguë inhibant la polarisation des macrophages M1 ,ce neurotransmetteur peut également être produite par les neurones du système entérique et les niveaux de dopamine périphérique peuvent donc être influencés par le microbiote intestinal, il est possible de penser que des altérations du microbiote intestinal ou de

l'agrégation d'α-Syn entraînent des perturbations du système entérique, modifiant la perméabilité de l'intestin et conduisant à une inflammation intestinale précoce, en outre, les changements locaux dans l'activité des neurones dopaminergiques entériques affectent le système nerveux autonome et avec les altérations d'autres neurotransmetteurs catécholaminergiques, peuvent conduire à certaines dysautonomies de la MP, y compris des anomalies neurocardiologiques et autres anomalies non motrices (Pajares et al., 2020b).

1.1.6 Traitements et Thérapeutiques

Le traitement de la maladie de Parkinson est symptomatique. Il repose sur l'utilisation d'agonistes dopaminergiques, dopathérapie, et inhibiteurs enzymatiques. La molécule de dopamine est incapable à traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) et d'arriver au niveau du cerveau contrairement à son précurseur la L-Dopa qui est utilisé en association avec des inhibiteurs de la dopa décarboxylase périphérique (IDDP).

Au stade précoce, l'objectif principal est d'améliorer la qualité de vie du patient et de retarder l'apparition des complications motrices en favorisant une combinaison de ces traitements en fonction du handicap et de la tolérance des différents traitements. Par la suite, au stade des complications modérées de la dopathérapie, des inhibiteurs enzymatiques de type IMAOB et ICOMT ont été proposés pour traiter la variabilité motrice et non motrice, l'amantadine permettant de limiter des dyskinésies modérées.Finalement, au stade des fluctuations invalidantes, trois techniques seront discutées, sont la stimulation cérébrale profonde de différentes cibles, la pompe sous-cutanée à apomorphine et la pompe intra intestinale à Duodopa.

L'objectif des différentes techniques chirurgicales est de corriger les symptômes de la maladie de Parkinson. (Defebvre and Moreau, 2017).

1.2 La phénylalanine (Phe)

1.2.1 Définition et structure

La Phe est un acide aminé essentiel qui possède une chaine latérale aromatique, le radical de la Phe comprend deux carbones suivis d'un noyau aromatique hydrophobe, l'hydrophobie du radical de la Phe permet la formation de liaisons hydrophobes faibles, avec d'autres AA hydrophobes (Isoleucine, leuc) qui contribuent à la structure tertiaire et quaternaire des protéines.(Matthews, 2007)

- Le nom IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) : la phénylalanine

- Abréviation international Phe.
- Code à une lettre F.
- Poids moléculaire 165 g/mol.
- La concentration plasmatique normale de Phe sont d'environ 50 /-Lmol/lLes besoins journaliers combinés de l'adulte en Phe et Tyr sont de 39mg/kg
- La Phe c'est un acide aminé essentiel dont la teneur en azote est de 8,5 % (Kohlmeier, 2003)

Cette molécule existe sous deux formes : la L-phénylalanine et la D-phénylalanine, elles sont des isomères, c'est la forme L qui se trouve dans les aliments et qui est utilisée par notre corps. (Kohlmeier, 2003).

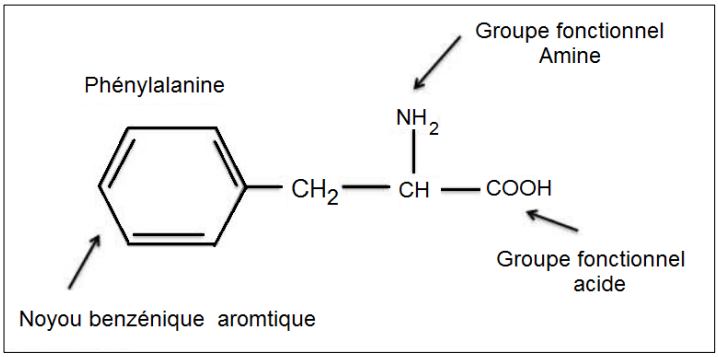


Figure 1.6 Structure de la phénylalanine (Kohlmeier, 2003)

1.2.2 Classification

La phénylalanine est un acide aminé faisant partie des acides aminés essentiels qui vient de l'alimentation, et de la famille des acide amines aromatique (Bhagavan and Ha, 2015).

1.2.2.1 Acide amines aromatique

Les acides aminés aromatique forment un groupe important de biomolécules aux fonctions diverses, ce sont les éléments de base des peptides et des protéines ces AA contiennent des systèmes cycliques stabilisés par mésomérie et Il existe trois, la phénylalanine (Phe) qui présente des propriétés fortement apolaires, le tyrosine (Tyr) et le Tryptophane (Trp) (Litwack, 2018).

1.2.3 Digestion et absorption

Mâchage des aliments dans la bouche et dénaturation par l`acide chlorhydrique et diverses protéases dont la pepsine gastrique et hydrolyser par les cellules pancréatiques et entériques.

Pour l'absorption les dipeptides et tripeptides sont absorbés par le cotransporteur ion-hydrogène peptide 1 (PepTl, SLC 15A l) et dans une moindre mesure 2 (PepT2, SLC 15A2), le transport de la Phe libre est médié par le système de cotransport sodium-acide aminé B°.

Près d'un tiers de la Phe absorbée semble être utilisée par les entérocytes eux-mêmes, principalement pour la synthèse des protéines 80% après conversion en tyrosine, le transporteur I d'acides aminés de type T (TAT l) facilite la diffusion à travers la membrane basolatéralendes entérocytes du jéjunum de l'iléon et du côlon (Kohlmeier, 2003).

1.2.4 Origine

La phénylalanine est un acide aminé que l'on trouve dans le lait maternel et un certain nombre aliments, dont la viande, la volaille, le poisson, le fromage blanc, les lentilles, les cacahuètes et les graines de sésame , la Phe est un nutriment essentiel mais certaines personnes naissent avec une maladie génétique, la phénylcétonurie (PCU), qui les empêche de métaboliser la phénylalanine et en l'absence de traitement, la phénylalanine s'accumule dans l'organisme, se transforme en phénylpyruvate, et l'individu développe généralement des crises, des lésions cérébrales et un retard mental, la PCU est généralement traitée en modifiant le régime alimentaire pour éviter les aliments riches en phénylalanine sur le plan structurel, la phénylalanine est étroitement liée à la dopamine, l'épinéphrine (adrénaline) et la tyrosine, a phénylalanine est transformée en Tyrosine , qui se transforme ensuite en neurotransmetteurs catécholamines. Par conséquent, la supplémentation en phénylalanine est censée avoir des effets antidépresseurs. (*Nutritional and Herbal Therapies for Children and Adolescents*, 2010).

Les apports alimentaires de la Phe et le Trp sont des AA indispensables, obligatoirement apportés par l'alimentation car il n'y a pas de biosynthèse endogène chez l'Homme, a l'inverse, la Tyr est un AA non indispensable, synthétisé à partir de la Phe, la concentration en Phe est régulée de manière constante, l'excédent de Phe est métabolisé au niveau hépatique. (Litwack, 2018)

1.2.5 Le métabolisme de la phényle-alanine

La phénylalanine est un acide aminé essentiel et puisque la tyrosine est synthétisée par hydroxylation de la phénylalanine et n'est donc pas essentielle, toutefois si le système hydroxylase est déficient ou absent, les besoins en tyrosine doivent être couverts par l'alimentation. Ces acides aminés participent à la synthèse de divers composés importants, dont la thyroxine, la mélanine, la norépinéphrine et l'épinéphrine (Bhagavan and Ha, 2015).

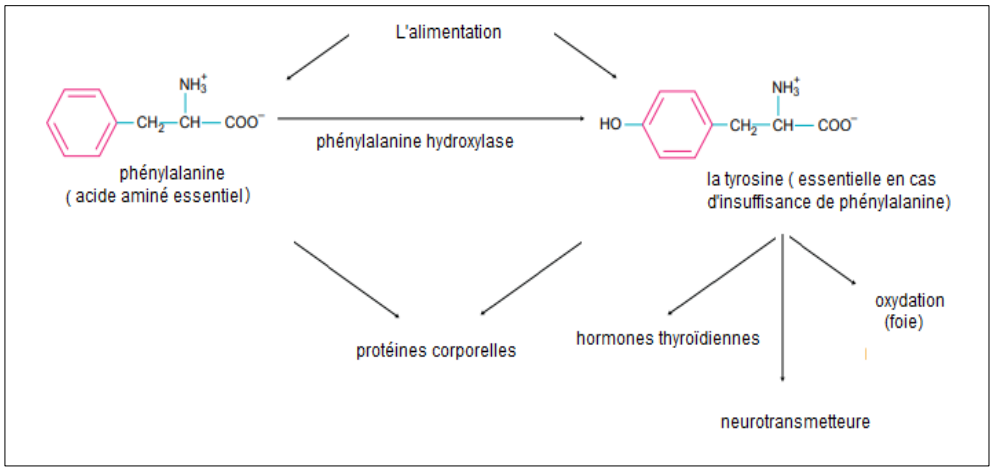


Figure 1.7 La conversion de L-phénylalanine en L-tyrosine sous l'action enzymatique de phénylalanine hydroxylase (Kohlmeier, 2003)

La L-phénylalanine est un précurseur important de la L-tyrosine qui va permettre la synthèse des catécholamines, la dopamine (dans un premier temps) et l'adrénaline et la noradrénaline (dans un second temps). Ces trois neurotransmetteurs contribuent au bon fonctionnement du système nerveux et hormonal.

La biosynthèse de la tyrosine à partir de la phénylalanine par la phénylalanine (5)-hydroxylase nécessite le cofacteur 5,6,7,8-tétrahydrobioptérine (BH4). Le produit tyrosine est à nouveau converti en DOPA par la tyrosine hydroxylase, cette deuxième étape enzymatique nécessitant à nouveau le cofacteur BH4. Dans les deux réactions enzymatiques BH4 est oxydé en dihydrobioptérine quinonoïde et recyclé par la dihydroptéridine réductase qui utilise le NADPH comme donneur d'hydrogène (Ploder et al., 2008).

L-phénylalanine (Phe) est nécessaire pour la synthèse des protéines, des catécholamines, et de la mélanine ; c'est aussi un précurseur important de l'acide aminé L-tyrosine (Tyr), la Phe est

utilisée comme combustible énergétique ; son oxydation complète nécessite de la bioptérine, de l'acrobate, de la thiamine, de la riboflavine, de la niacine, de la vitamine B6, du pantothénate, du lipoate, de l'ubiquinone, du magnésium et du fer (Kohlmeier, 2003).

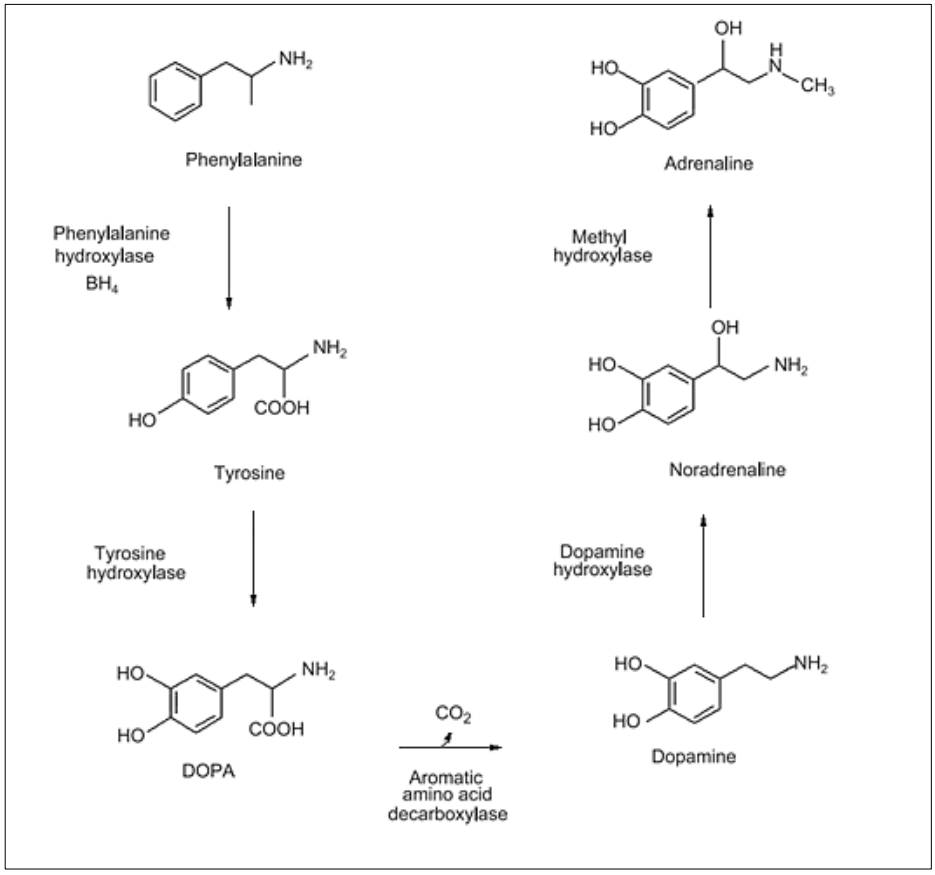


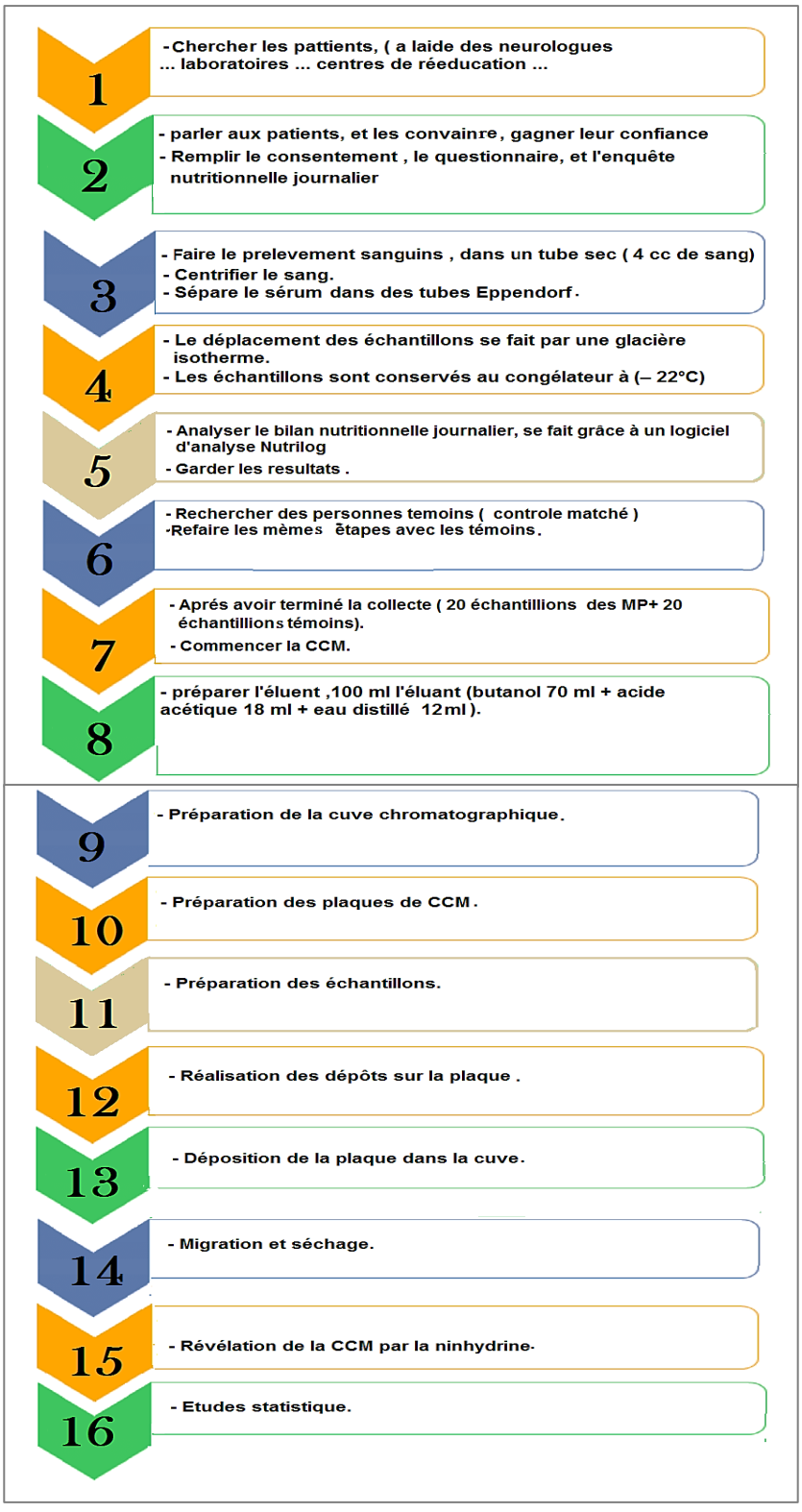
Figure 1.8 La synthèse des diverses catécholamines à partir de la phénylalanine (Ploder et al., 2008)

Un manque prolongé de Phe, comme de tous les acides aminés essentiels, ou un manque de protéines provoque un retard de croissance, une perte de masse musculaire et des lésions organiques (Kohlmeier, 2003).

1.2.6 Régulation

Une diminution des apports en protéines proche ou inférieure à l'apport adéquat ralentit la conversion de Phe en Tyr, l'activité de la phénylalanine hydroxylase est régulée de manière allostérique par la Phe (Kohlmeier, 2003).

STUDY DESIGN



2 Chapitre II Matériels et méthodes

2.1 Population étudiée

Une chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des sérums sanguins prélevés chez vingt 20 patients [(5 Femmes et 15 hommes) de moyenne d'âge (57,8 ± 0,8)], atteints de la maladie de parkinson et 20 témoins sains contrôles [(5 Femmes et 15 hommes) de moyenne d'âge 58,5 ± 0,9)], matchés pour le sexe et l'âge (population homogène, p=0.03, p<0.05). Les échantillons sanguins sélectionnés pour cette étude ont été recueillis au niveau de plusieurs laboratoires privés du centre algérien (Alger – Blida – Médéa – Djelfa).

2.1.1 Considérations éthiques et administratives

Cette recherche est validée par l'université « Dr Yahia Farès - Médéa », département SNV et en accord avec le cadre de la Santé Publique, après validation administrative le 07/03/2022, par la direction des ressources humaines, DSP de Médéa (Annexe).

Selon la déclaration d'Helsinki, et les lois de l'association Médicale Mondiale (AMM) dans le cadre des principes éthiques applicables à la recherche médicale des êtres humains y compris la recherche sur le matériel biologique humain et sur des données identifiables ; « Toutes les personnes impliquées dans des recherches médicales devraient avoir le choix d'être informées des conclusions générales et des résultats de celles-ci, et aucune personne capable de donner un consentement éclairé ne peut être impliquée dans une recherche sans avoir donné son consentement libre et éclairé. » (Declaration of Helsinki 2004 – The World Medical Association).

Dans ce sen, les patients ont reçu une notice d'information leur présentant l'objectif de l'étude afin d'envisager de leur part un accord éclairé qu'ils ont confirmé par la signature d'un consentement de participation à l'étude, en tant que sujet (patient ou contrôle sain).

2.1.2 Le cadre spatio-temporel de la réalisation des prélèvements

Les tubes ont été centrifugés dans les 20 minutes après chaque prélèvement à 3000 tours/min, pendant 15 minutes et les surnageants ont été transférés dans des tubes Eppendorf, puis congelés à -20°C. Les échantillons ont été acheminés au niveau du Laboratoire de recherche Biologie et pharmacologie expérimentales, université de Médéa. Les travaux expérimentaux ont été réalisés au sein du même laboratoire.

Les prélèvements se sont déroulés au cours de la période allant du, 28 mars 2022 jusqu'au 14 mai 2022.

- 11 prélèvements parkinsoniens sont réalisés au laboratoire de l'établissement public de santé de proximité (EPSP) Ismaël Mohamed à Médéa
- 01 prélèvement parkinsonien a été réalisé au niveau de l'Établissement Hospitalier Spécialisé Neurochirurgie Ali Ait Idir à Alger.
- 01 prélèvement parkinsonien a été réalisé au niveau de l'Etablissement Public Hospitalier (EPH) Mouhad Abdelkader à Djelfa.
- 01 prélèvement parkinsonien a été réalisé au niveau de l'laboratoire d'analyses médicale Dr Saidi à Birtouta Alger
- 01 prélèvement parkinsonien a été réalisé au niveau de EPSP de Dergana à Alger.
- 01 prélèvement parkinsonien a été réalisé au niveau de l'laboratoire d'analyses médicale Dr Baazia à Birkhadem à Alger.
- 01 prélèvement parkinsonien a été réalisé au niveau de l'laboratoire d'analyses médicale Dr Zemouli à Boufarik à Blida.
- 03 prélèvements à domicile.
- 20 prélèvements (témoins) sont réalisés au laboratoire d'analyse médicale Dr Zitouni Médéa.
- Les prélèvements sanguins des témoins, ont été soumis à des critères d'inclusions et d'exclusions semblables à ceux des patients.

2.1.3 Les critères d'inclusion

- Les patients inclus dans cette étude sont tous les patients atteints de là de la Maladie de parkinson de différents stades et différents sexe et âges, varie entre 43 ans et 74 ans pour les hommes et entre 43 ans et 68 ans pour les femmes.
- Les prélèvements sont effectués la matinée sur des patients à jeun.
- Les patients qui ont confirmé leur maladie par un dossier médical.
- Consentement éclairé par écrit avant l'initiation de toute procédure liée à l'étude (Annexe).
- Les sérums ont été transportés en respectant la chaîne de froid par (Dans une glacière isotherme à 4-5°C).

2.1.4 Les critères d'exclusion

- La présence d'une autre pathologie importante ou systémique pouvant altérer les résultats de la recherche, insuffisance hépatique ou rénale peuvent empêcher les résultats de l'étude.
- Les patients qui participent à l'étude ne doivent pas être des fumeurs/ toxicomanes.
- Ne devraient pas prendre le médicament L-Dopa (5 h avant le prélèvement au minimum 5h).
- Le sérum ne doit pas être hémolysé.

2.1.5 Préparation des échantillons

- Les prélèvements sanguins sont recueillis dans des tubes secs (sans anticoagulants) entre 03 cc et 04 cc du sang dans chaque tube.
- Le déplacement des échantillons se fait par une glacière isotherme
- Ensuite les échantillons sont centrifugés (après coagulation) à 3000 tours / min pendant 10 min dans une Centrifugeuse de paillasse réfrigérée universelle (SIGMA 2-16KL).
- Les aliquotes de sérum sont recueillis dans des tubes Eppendorf, le prélèvement et subdivisé en plusieurs tubes.
- Après, les échantillons sont conservés au congélateur à (– 22°C) Après cheminement au Laboratoire de Recherche « Biologie et pharmacologie expérimentales à l'université de Médéa ».
- Chaque échantillon doit être identifié, à partir d'une étiquette autocollante, et doit résister à la congélation afin d'éviter la dégradation de l'encre.
- Nous avons mis les échantillons en ordre sur un portoir dans la boîte appropriée.

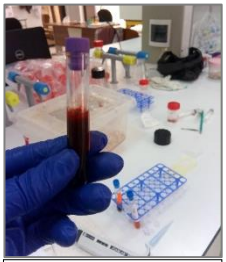


Figure 2.1 Prélèvement sanguin recueilli dans un tube sec



Figure 2.2 Centrifugation de l'échantillon, (SIGMA 2-16KL) Obtention de la phase SERUM



Figure 2.3 Une photo montre les deux phases sanguines séparé après centrifugation

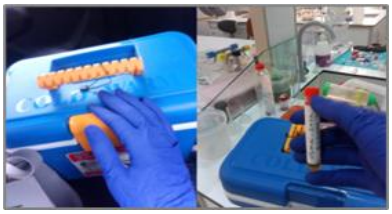
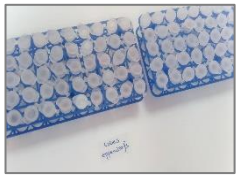


Figure 2.4 : Le déplacement des échantillons se en respectant la chaîne de froid, glacière isotherme (4-5°C).



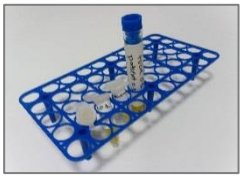


Figure 2.5 Préparation des Alicots des échantillons sanguins.



Figure 2.6 Congélation des échantillons et conservation à (– 22°C)

2.2 La chromatographie sur couche mince (CCM)

2.2.1 Généralité sur la méthode

En anglais (TLC pour Thin Layer Chromatography), Il s'agit d'une technique de séparation des constituants d'un mélange basé sur leurs affinités respectives pour une phase stationnaire et une phase mobile.

Cette méthode de séparation très polyvalente largement utilisée pour l'analyse qualitative et quantitative des échantillons, peut utiliser pour analyser pratiquement toutes les classes de substances, y compris, les stéroïdes, les alcaloïdes, les lipides, les nucléotides, les glycosides, et les acides gras et les acides aminés.

Dans la CCM, la phase stationnaire est une fine couche de matériau adsorbant, généralement du gel de silice ou de l'oxyde d'aluminium déposée sur une surface de plaque inerte en verre ou en plastique, l'échantillon est déposé sur une extrémité de la plaque CCM et placé verticalement dans une chambre fermée avec un solvant organique (phase mobile).

La phase mobile se déplace vers le haut de la plaque par des forces capillaires et les composants de l'échantillon migrent sur des distances variables en fonction de leurs affinités différentielles pour les phases stationnaire et mobile, lorsque, le solvant atteint le haut de la plaque, celle-ci est retirée de la chambre de développement et séchée.

Les composants séparés apparaissent sous forme de taches sur la plaque.

Pour les calculs, le facteur de rétention (Rf) de chaque composant est évalué et chaque constituant migre d'une certaine hauteur caractéristique de la substance que l'on appelle rapport frontal ou rétention frontale (Rf).

Le Rf est déterminé par le rapport $Rf = \frac{d}{ds}$ Rf dans lequel.

- Le d représente la distance parcourue par la substance.
- Le ds la distance parcourue par le solvant.

2.2.2 CCM des acides amines

La CCM des AA qui est une chromatographie sur couche mince, permet de séparer les acides aminés en solution déposer sur une plaque à CCM, un solvant organique migre par capillarité sur le support et solubilise ces derniers.

Les AA qui se déplacent plus ou moins rapidement en fonction de leurs propriétés biochimique (polarité des radicaux, taille), après révélation du chromatogramme, une tache colorée est obtenue à l'aide de la ninhydrine (2, 2-dihydroxyindan-1, 3-dione), un colorant spécifique des groupements terminaux des acides aminés et un composé aromatique utilisé comme révélateur des AA et qui donne une coloration violettes après réaction avec les acides aminés (sauf avec la proline : couleur jaune).

Les acides aminés d'un mélange sont identifiés en référence à des AA purifiés témoins, pour limiter le nombre d'AA purifiés utilisés on choisit des AA aux propriétés opposées (glycine, proline, lysine, histidine, valine)

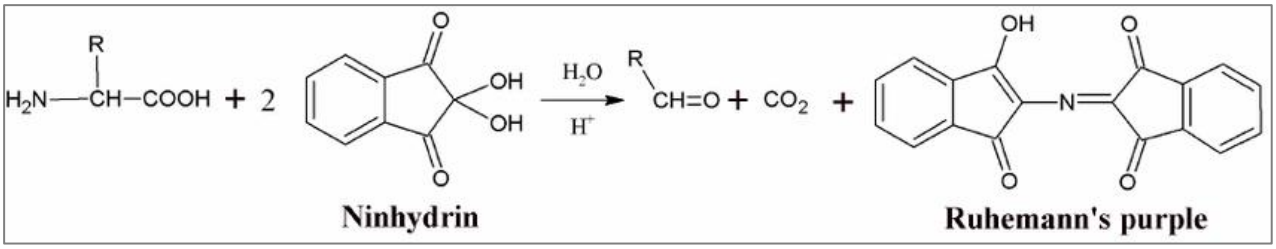


Figure 2.7 Réaction acide aminé et ninhydrine

2.2.3 Matériel et réactifs

2.2.3.1 Matériel

Cuves à chromatographie (diamètre 11cm à 7 cm)	Emboutes de micropipettes jaunes et blanc (quantité 60 unité)
Les plaques de cellulose (acétate de cellulose)	Bicher
Etuve	Récipient en verre
Séchoir	Ballon de laboratoire (à fond plat)

Agitateur	Flacons
Balance	Portoir pour embouts
Vortex	Portoirs pour les tubes
Hotte aspirante	Pinces
Papier filtre	Papier filtre

2.2.3.2 Réactifs et solution

- L'échantillon (sérum)
- Ethanol, pour dulie les sérums.
- Solutions d'AA, 2 mg d'AA (phénylalanine)
- L'éluant, le choix dépendait de la polarité (100 ml de solvant polaire) celui qui empêchent la migration des acides aminés, dans ce cas on a choisi : butanol 70 ml + acide acétique pur 18 ml + eau distillée 12 ml, à placer dans un flacon hermétiquement clos, et le volume total c'est 100 ml.
- Réactif de révélation, (pour la coloration) la ninhydrine à 5% dans l'acétone à placer dans un flacon pulvérisateur à parois opaques (la ninhydrine s'altère à la lumière), ou bien flacon recouvrer par papier aluminium.

2.2.4 Méthodes

2.2.4.1 Préparation de la cuve chromatographique

Une cuve de chromatographie se compose de la cuve et d'un couvercle, habituellement en verre le rôle du couvercle à éviter l'évaporation du solvant mais surtout à réaliser la CCM en atmosphère saturée.

- Couper un papier filtre des petits morceaux de (10*4cm)
- Eventuellement, placer les morceaux de papier filtre verticalement dans les parois de la cuve, pour saturer l'atmosphère en vapeur de solvant d'éluant, ce qui évitera à l'éluant présent sur la plaque de s'évaporer et donc de perturber l'analyse chromatographique.

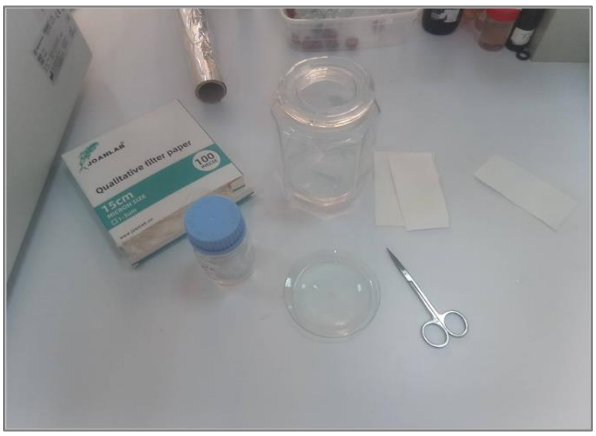


Figure 2.8 Matériel pour préparer la cuve



Figure 2.9 placer le papier filtre dans paroi de la cuve

- On prépare 100 ml l'éluant en respectant les proportions du mode opératoire le choix dépend de la polarité, on mélange : butanol 70 ml + acide acétique 18 ml + eau distillé 12 ml à placer dans un flacon hermétiquement clos en pourcentage volumique.
- Imprégné d'éluant et plaqué contre les parois.
- Introduire l'éluant jusqu'à une hauteur d'environ 0.5 cm dans le fond de cuve à chromatographie puis fermer le couvercle.
- Attendre 24 h pour que l'atmosphère de la cuve soit saturée de vapeur d'éluant.

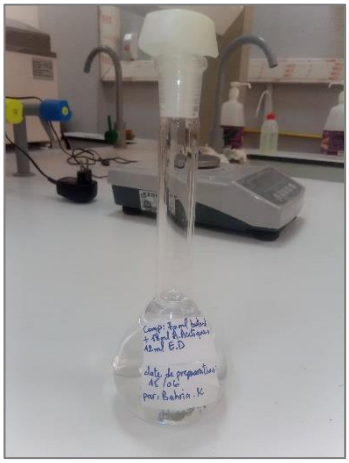


Figure 2.10 la préparation de 100 ml de l'éluant

2.2.4.2 Préparation des plaques de CCM

- Découpe une plaque de CCM aux dimensions raisonnables 5 cm sur 10 cm (avec des gans sans les toucher avec les doigts)
- On prépare les plaques de cellulose (en verre) à l'étuve à 105°C pendant 60 min pour les réactiver.

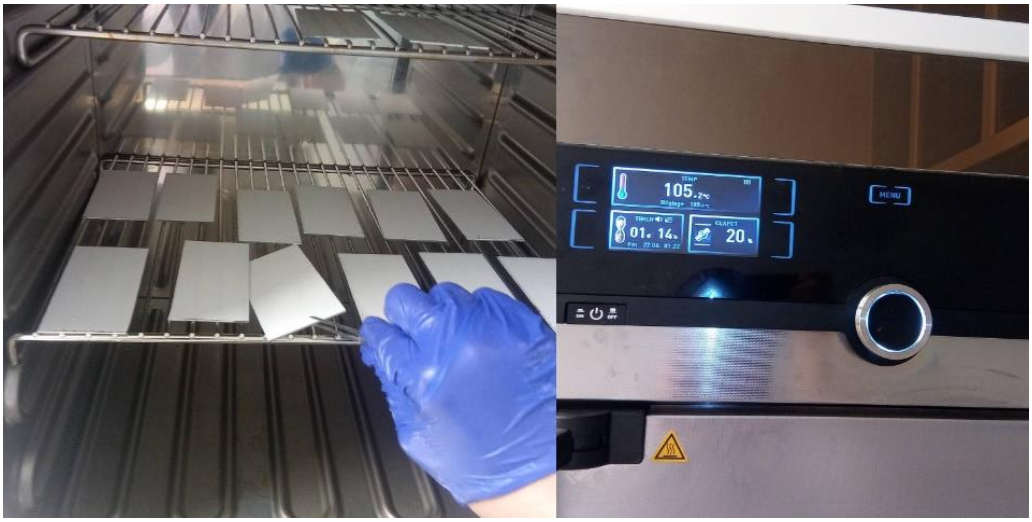


Figure 2.11 Réactivation des paques CCM à l'étuve à 105°C pendant 60 min

- Sur la plaque on trace délicatement une ligne de départ (ligne de dépôts) à l'aide de crayon (à environ 1 cm du bord inferieur).
- Indiquer sur cette ligne les positions des dépôts (les pointes où seront déposées les 4 dépôts espacés) et ne jamais toucher la plaque avec les doigts.
- Tracer un autre trait de repère pour arrêter l'élution à (environ 4 cm du bord supérieur).

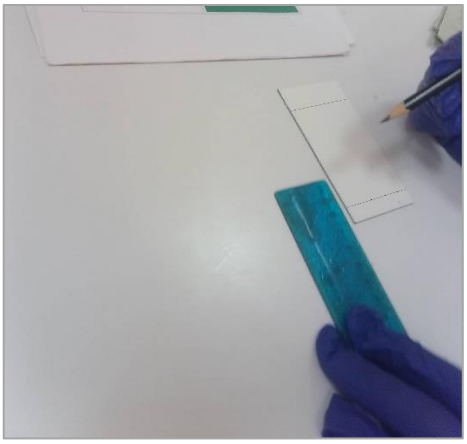


Figure 2.12 Tracer avec crayon la ligne de départ et les points des dépôts

2.2.4.3 Préparation des échantillons

- Retirer les sérums de congélateurs et on les laisse décongelés (à température ambiante)
- Diluer 50 µl de sérum dans 100 µl d'éthanol et verser le dans un tube Eppendort étiqueté.
- Par une micropipette mélanger le par reflux et flux pour ne pas coller.
- On fait la mémé manipulation pour les 40 échantillon (patients + témoins).

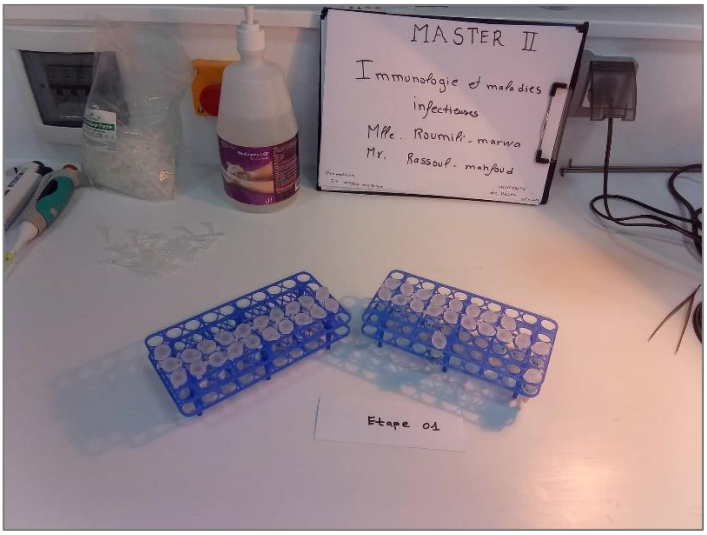


Figure 2. 13 Retirer les sérums de congélateurs et on les laisse décongelés

2.2.4.4 Réalisation des dépôts sur la plaque

- Met le tube dans le vortex puis mélanger le par reflux et flux.
- Déposer les sérums dilués à l'aide d'une micropipette 6 ul dans chaque dépôt.
- Mettre les gouttes successives dans chaque goute 1ul d'un même échantillon au même point et en séchant entre chaque goutte avec un sèche-cheveux (air froid).
- On répète la même manipulation pour les trois autres dépôts.
- Les gouttes doivent être les plus petites possibles et séparer, les dépôts d'au moins 5mm.
- Ne jamais toucher la plaque avec les doigts et changer le cône de micropipette pour chaque échantillon.

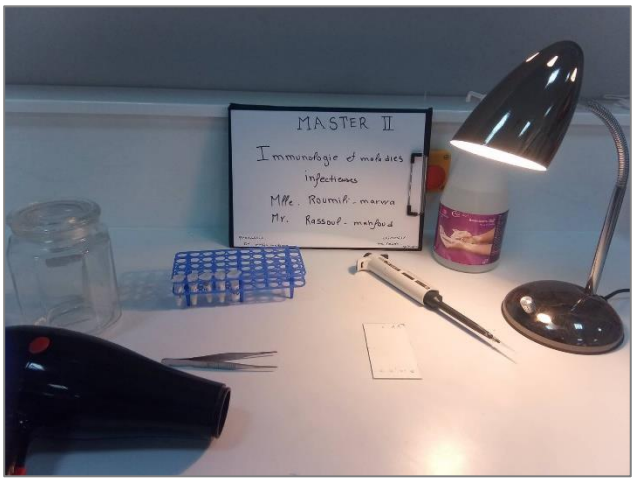


Figure 2.14 Échantillons pars ordre et préparer le matériel nécessaire.



Figure 2.15 Mettre le tube dans le vortex.

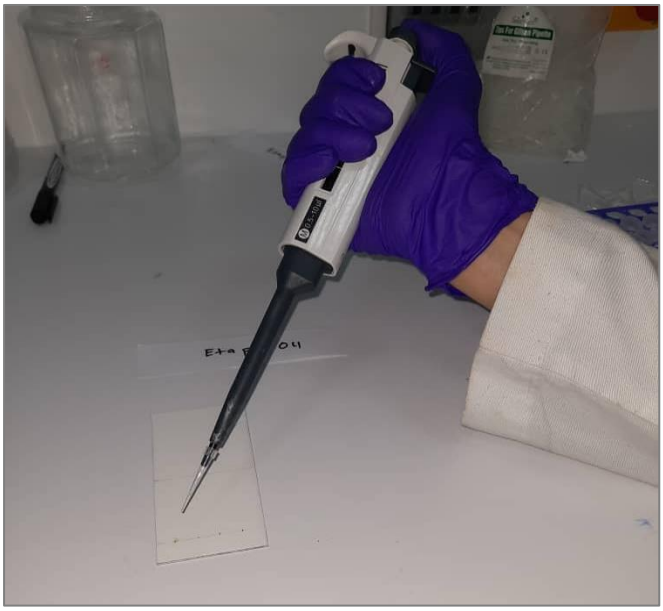


Figure 2.16 déposer le sérum dans les dépôts.

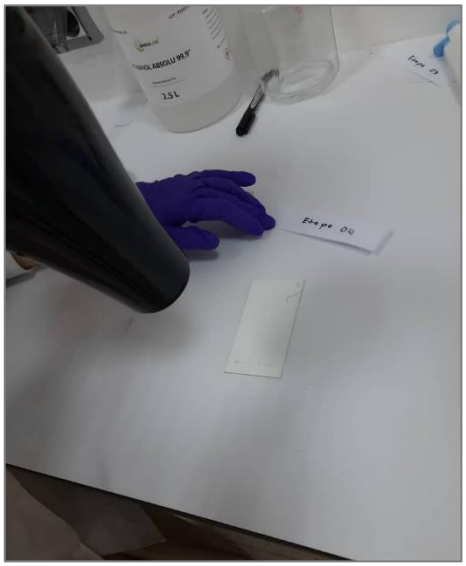


Figure 2. 17Sécher entre chaque goute

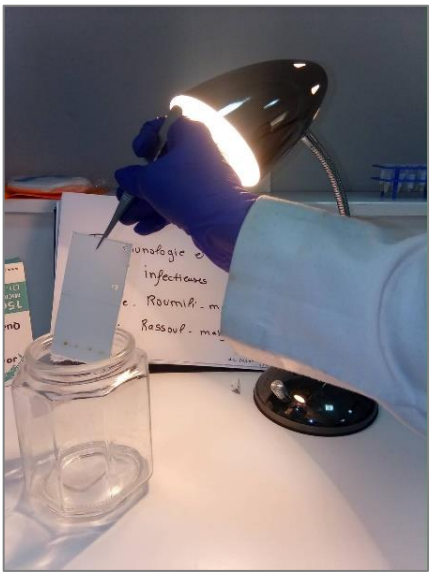


Figure 2.18 placer la plaque dans la cuve

- Une fois l'ensemble des dépôts réalisés, placer la plaque dans la cuve à l'aide d'une pince, et la refermer immédiatement et laisser l'éluant diffuser, sans bouger la cuve.
- Le solvant ne doit pas atteindre le trait de repère.

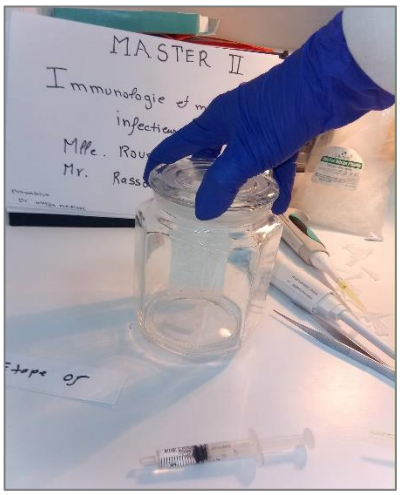


Figure 2.19 Fermer le couvercle immédiatement

2.2.4.5 Migration et séchage

- Arrêter la CCM lorsque le front d'éluant est arrivé à la ligne de repère, du haut de la plaque, cette opération prend 30 min.
- Récupérer la plaque à la fin de la migration à l'aide d'une pince.
- Marquer, au crayon la limite de migration.
- Evaporer le solvant en le plaçant à l'étuve 37 °C, ou en utilisant sous la hotte aspirante, le sèche-cheveux, la plaque doit être incolore.



Figure 2.20 Arrêter la CCM lorsque le front d'éluant est arrivé à la ligne de repère.

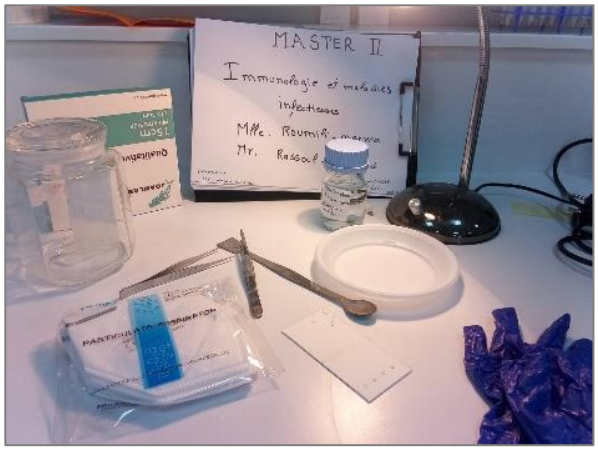


Figure 2.21 Préparation du matériel de révélation avec le matériel de sécurité.

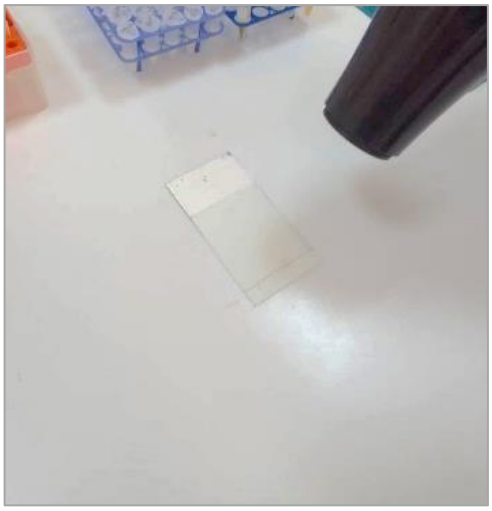


Figure 2.22 sécher la plaque

2.2.4.6 Révélation de la CCM

- Préparer la solution de la ninhydrine : à l'aide de la balance peser 1g de ninhydrine poudre et la diluer dans 99 ml de l'acétone pure, volume totale de solution c'est 100ml.
- Ne dispersez pas le poudre dans la paillasse.
- **Remarque : la ninhydrine c'est un produit toxique et cancérogène.**

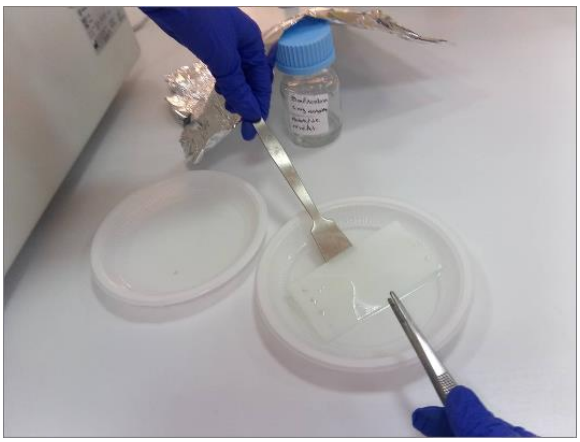


Figure 2.21 Placer la plaque dans la ninhydrine

- Après migration, les taches correspondant à chaque acide amines doivent être révélées.
- Placer la plaque dans la ninhydrine horizontalement pendant 10 min.
- Sécher la plaque au sèche-cheveux et pendant 10 min à l'étuve 37° C.



Figure 2. 24 mettre la plaque à l'étuve 10 min 37° C



Figure 2. 25 photo des plaques CCM après révélation

- Les spots colorés apparaissent lentement.
- Sous une source lumineuse repérer la position des taches révélées, puis les cercler avec un crayon.
- Analyser le chromatogramme obtenu, les substances séparées sont révélées sous forme de spots colorés (violacés ou jaune) et identifiées en comparaison avec les positions des spots témoins.

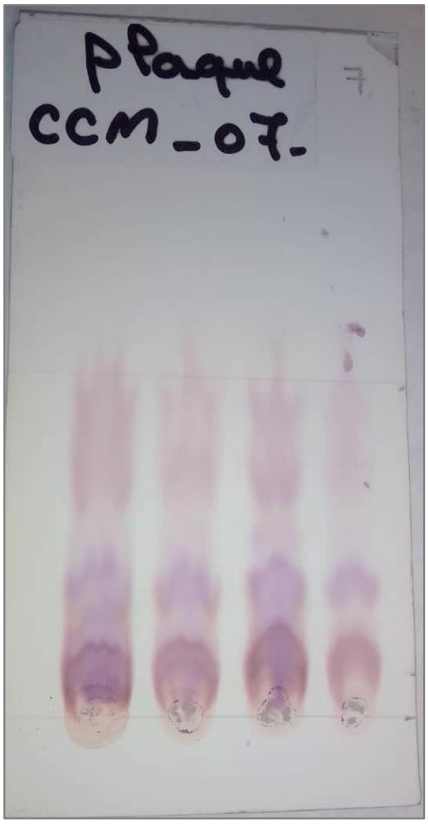


Figure 2.26 CHROMATOGRAMME, Résultat après migration

- Ces spots sont traités ensuite à l'aide du logiciel imageJ.
- On Calcule les RF (Rapport frontal) de chaque dépôt.

2.2.5 Sécurité

- La ninhydrine est un produit irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau été identifié comme cancérigène probable.
- L'obligation d'utiliser des lunettes de protection avec une protection sur les côtés, porter des gants appropriés et une bavette.

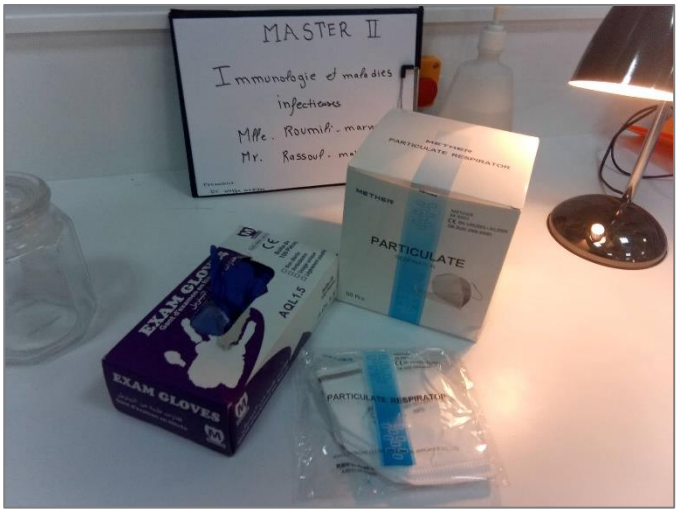


Figure 2.27 Les mesures de sécurité au laboratoire

2.2.6 Analyse Statistique / Analyse des Chromatogrammes

Les moyennes ont été comparées à l'aide du test-t de Student. Les analyses statistiques ont été effectués grâce aux logiciels JASP 16.1.0.0 pour Windows. Les valeurs de $p < 0,05$ ont été considérées statistiquement significatives.

Les concentrations de phénylalanine ont été déterminées qualitativement et semi-quantitativement par analyse numérique des chromatogrammes à l'aide d'un logiciel de traitement d'images spécialisé.



الجمهوريـــــة الجزائريـــــة الديمقراطيـــــة الشعبيـــــة

ولايـــــة المديـــــة

المؤسسة العمومية للصحة الجوارية

رقم : ..1144../م ع ص ج/2022

** أمـــر بالتوجيـــه **

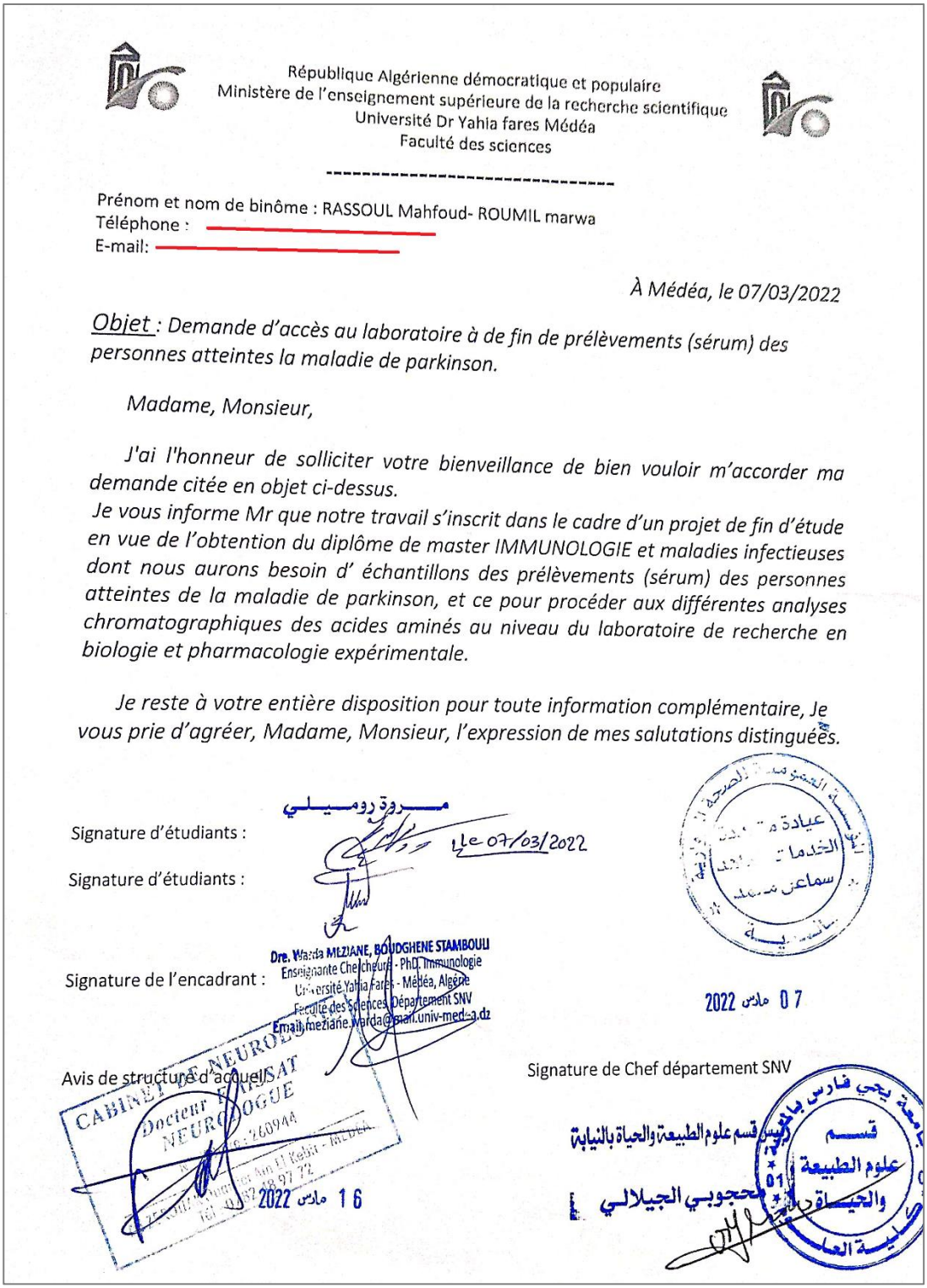
- السيد(ة) : روميلي مروة
- الرتبـــــة : طالبة تخصص علم المناعة — الوظيـــفـــة : متربصة
- الموجـــــه (ة) مـــن : //
- بقـــــرار من المسؤول المباشر للمؤسسة
- للتوجيـــه : ع م خ القطب الحضري

ابتداءا من: 2022/03/28 إلى غاية: 2022/04/12

المـــدية في: 2022/03/27

مدير فرعي للمواد

Annexe 2.1 Ordre de stage (pour faires les prélèvements)



République Algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieure de la recherche scientifique
Université Dr Yahia fares Médéa
Faculté des sciences

Prénom et nom de binôme : RASSOUL Mahfoud- ROUMIL marwa
Téléphone :
E-mail:

À Médéa, le 07/03/2022

Objet : Demande d'accès au laboratoire à de fin de prélèvements (sérum) des personnes atteintes la maladie de parkinson.

Madame, Monsieur,

J'ai l'honneur de solliciter votre bienveillance de bien vouloir m'accorder ma demande citée en objet ci-dessus.
Je vous informe Mr que notre travail s'inscrit dans le cadre d'un projet de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de master IMMUNOLOGIE et maladies infectieuses dont nous aurons besoin d' échantillons des prélèvements (sérum) des personnes atteintes de la maladie de parkinson, et ce pour procéder aux différentes analyses chromatographiques des acides aminés au niveau du laboratoire de recherche en biologie et pharmacologie expérimentale.

Je reste à votre entière disposition pour toute information complémentaire, Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

Signature d'étudiants : مـــروة رومـــيـلـي le 07/03/2022

Signature d'étudiants :

Signature de l'encadrant : Dre. Warda MEZIANE, BOUDGHENE STAMBOULI
Enseignante Chercheure - PhD. Immunologie
Université Yahia Farès - Médéa, Algérie
Faculté des Sciences, Département SNV
Email: meziane.warda@esmi.univ-medea.dz

2022 مارس 07

Avis de structure d'accueil : CABINET DE NEUROLOGIE Docteur [illegible] NEUROLOGUE

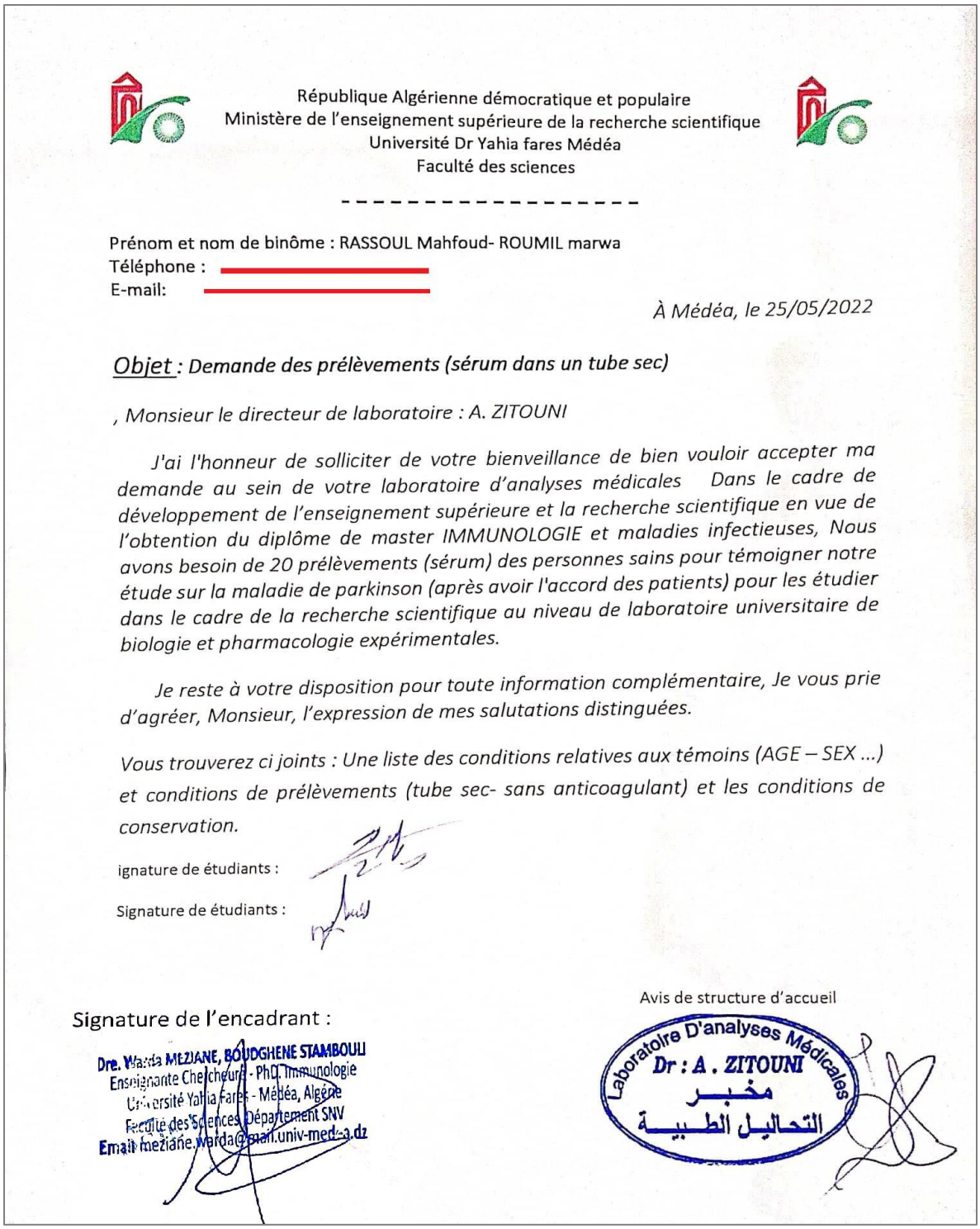
2022 مارس 16

Signature de Chef département SNV

رئيس قسم علوم الطبيعة والحياة بالنيابة
[illegible] الجيلالي

قسم علوم الطبيعة والحياة

Annexe 2.2 Demande administrative pour les prélèvements des patients



République Algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieure de la recherche scientifique
Université Dr Yahia fares Médéa
Faculté des sciences

Prénom et nom de binôme : RASSOUL Mahfoud- ROUMIL marwa
Téléphone :
E-mail:

À Médéa, le 25/05/2022

Objet : Demande des prélèvements (sérum dans un tube sec)

, Monsieur le directeur de laboratoire : A. ZITOUNI

J'ai l'honneur de solliciter de votre bienveillance de bien vouloir accepter ma demande au sein de votre laboratoire d'analyses médicales Dans le cadre de développement de l'enseignement supérieure et la recherche scientifique en vue de l'obtention du diplôme de master IMMUNOLOGIE et maladies infectieuses, Nous avons besoin de 20 prélèvements (sérum) des personnes sains pour témoigner notre étude sur la maladie de parkinson (après avoir l'accord des patients) pour les étudier dans le cadre de la recherche scientifique au niveau de laboratoire universitaire de biologie et pharmacologie expérimentales.

Je reste à votre disposition pour toute information complémentaire, Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

Vous trouverez ci joints : Une liste des conditions relatives aux témoins (AGE – SEX ...) et conditions de prélèvements (tube sec- sans anticoagulant) et les conditions de conservation.

ignature de étudiants :

Signature de étudiants :

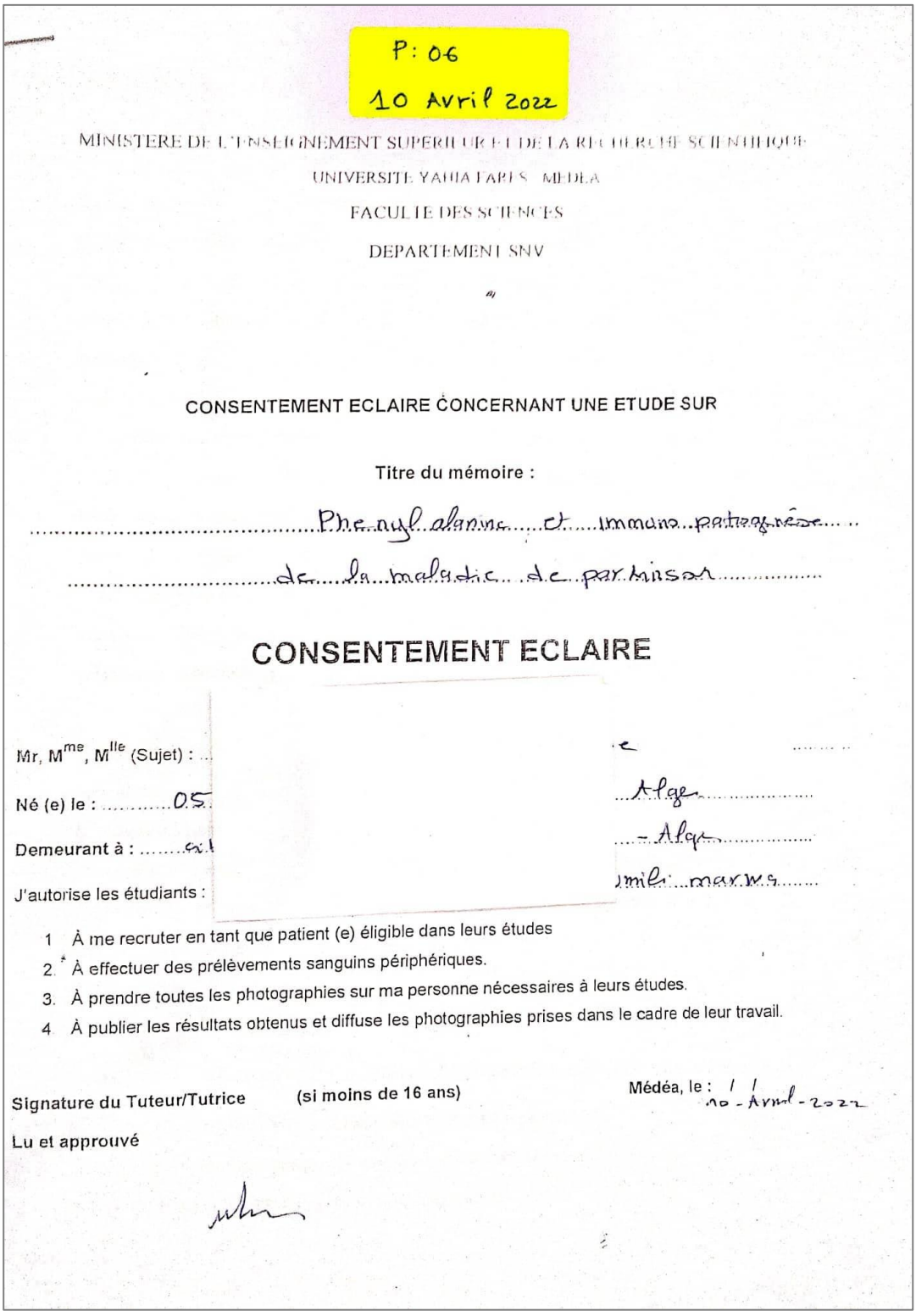
Signature de l'encadrant :

Dre. Warda MEZIANE, BOUDGHENE STAMBOULI
Enseignante Chercheure - PhD Immunologie
Université Yahia Fares - Médéa, Algérie
Faculté des Sciences, Département SNV
Email: meziane.warda@mail.univ-medea.dz

Avis de structure d'accueil

Laboratoire D'analyses Médicales
Dr : A . ZITOUNI
مخبـــر
التحاليـل الطـبيـــة

Annexe 2.3 Demande administrative pour prélèvements des témoins



P: 06

10 Avril 2022

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE YAHIA FARES MEDEA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT SNV

CONSENTEMENT ECLAIRE CONCERNANT UNE ETUDE SUR

Titre du mémoire :

Phenylalanine et immuno-pathogénèse de la maladie de parkinson

CONSENTEMENT ECLAIRE

Mr, M^me, M^lle (Sujet) : ... e .....

Né (e) le : .....05..... Alger.....

Demeurant à : .....ex... Alger.....

J'autorise les étudiants : ... smiti marwa.....

1 À me recruter en tant que patient (e) éligible dans leurs études

2. À effectuer des prélèvements sanguins périphériques.

3. À prendre toutes les photographies sur ma personne nécessaires à leurs études.

4 À publier les résultats obtenus et diffuse les photographies prises dans le cadre de leur travail.

Signature du Tuteur/Tutrice (si moins de 16 ans)

Médéa, le : 10 - Avril - 2022

Lu et approuvé

Annexe 2.4 Consentement éclairé en français

الجمـــهوريـــة الجـــزائـــريـــة الـــديمقراطيـــة الشعـــبية

وزارة التـــعليم العـالي والبـــحث العـــلمي

جامعـــة الـــدكتور يحي فـارس بالمـدية

قسـم العلوم الطبيعية الحياة

تـــعـهـد

أنا الممضي أسفله السيد(ة).....

المولود(ة) بتاريخ ..... بـ.....والحامل لبطاقة التعريف الوطنية

تحت رقم :.....الصّادرة بتاريخ .....من طرف.....

رقم الهاتف ..... البريد الإلكتروني .....

أصرح بشرفي عن قبولي بالتبرع بعينات من مصل الدم الى الطالب: **رسول محفوظ** و الطالبة: **روميلي مروة** , تخصص مناعة و أمراض معدية بجامعة المدية ,لغرض القيام بالدراسة التحليلية عليها في إطار الدراسات العليا و تطوير البحث العلمي.

أرجو تحديد البيانات التالية بوضع علامة ×أمام الإجابة:

هل أنت مصاب بمرض باركينسون ؟ نعم ☐ لا ☐

الأمراض المزمنة الـتي أعاني منها : السكري ☐ ظغط الدم ☐ الزهايمر ☐

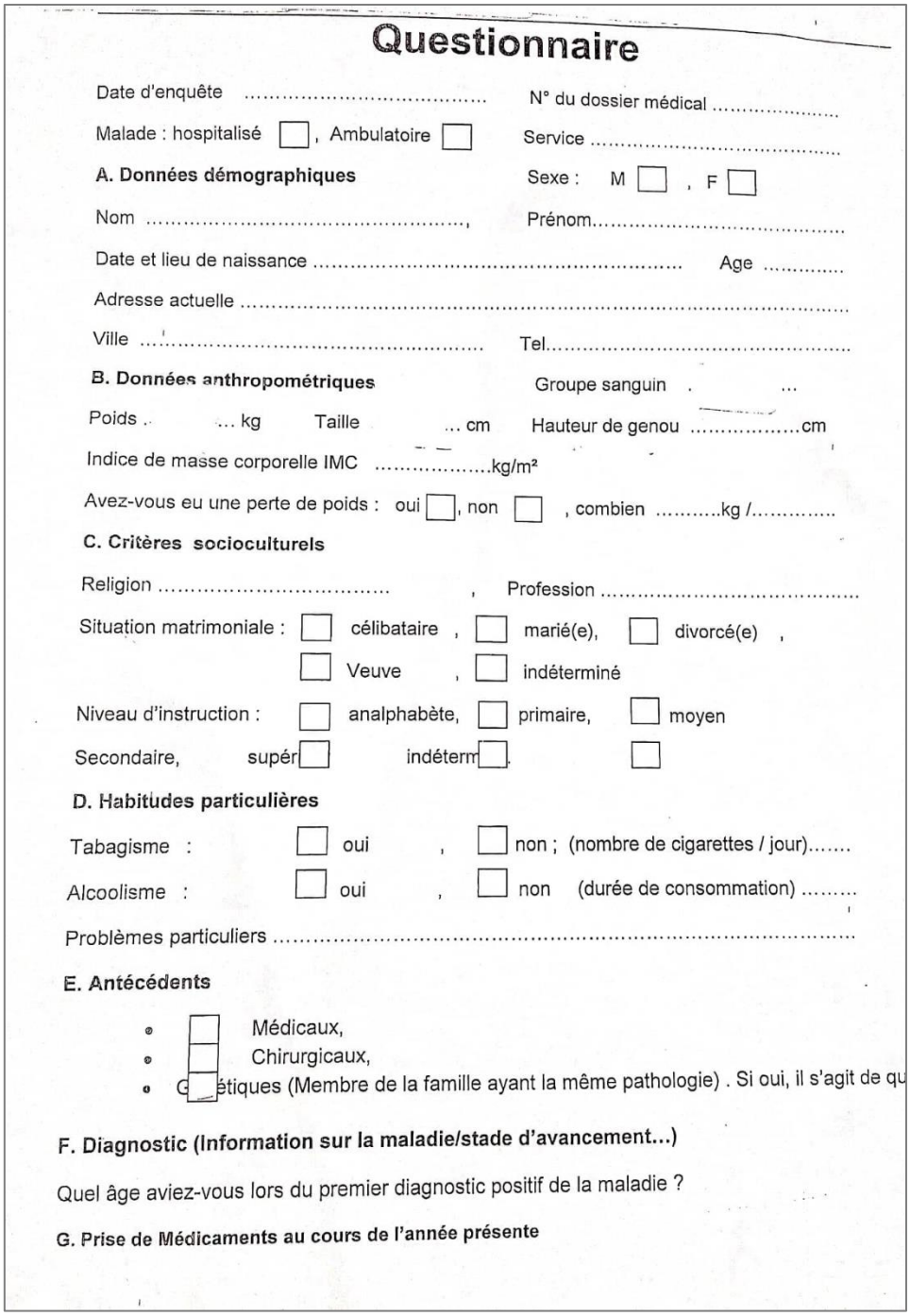
هل أنت مدخن نعم ☐ لا ☐

التاريخ : .....

إمضاء المعني بالأمر أو الموكل عليه

سلمت هذهالوثيقةلإستعمالها في حدود مايسمح به القانون

Annexe 2.5 Consentement éclairé en arabe



Questionnaire

Date d'enquête ..... N° du dossier médical .....

Malade : hospitalisé ☐, Ambulatoire ☐ Service .....

A. Données démographiques Sexe : M ☐, F ☐

Nom ....., Prénom.....

Date et lieu de naissance ..... Age .....

Adresse actuelle .....

Ville ..... Tel.....

B. Données anthropométriques Groupe sanguin . ...

Poids .. ... kg Taille ... cm Hauteur de genou .....cm

Indice de masse corporelle IMC .....kg/m²

Avez-vous eu une perte de poids : oui ☐, non ☐, combien .....kg /.....

C. Critères socioculturels

Religion ..... , Profession .....

Situation matrimoniale : ☐ célibataire , ☐ marié(e), ☐ divorcé(e) ,
☐ Veuve , ☐ indéterminé

Niveau d'instruction : ☐ analphabète, ☐ primaire, ☐ moyen
Secondaire, supér☐ indéterm☐. ☐

D. Habitudes particulières

Tabagisme : ☐ oui , ☐ non ; (nombre de cigarettes / jour).....

Alcoolisme : ☐ oui , ☐ non (durée de consommation) .....

Problèmes particuliers .....

E. Antécédents

- ☐ Médicaux,
- ☐ Chirurgicaux,
- G☐étiques (Membre de la famille ayant la même pathologie) . Si oui, il s'agit de qu

F. Diagnostic (Information sur la maladie/stade d'avancement...)

Quel âge aviez-vous lors du premier diagnostic positif de la maladie ?

G. Prise de Médicaments au cours de l'année présente

Annexe 2.6 Exemplaire de questionnaire.

3 Chapitre III. Résultats et interprétation

3.1 Résultats et interprétation des données statistiques

L'analyse des données statistique a été réalisée par l'utilisation du Microsoft Excel).

3.1.1 Répartition des patients selon l'âge (population étudie)

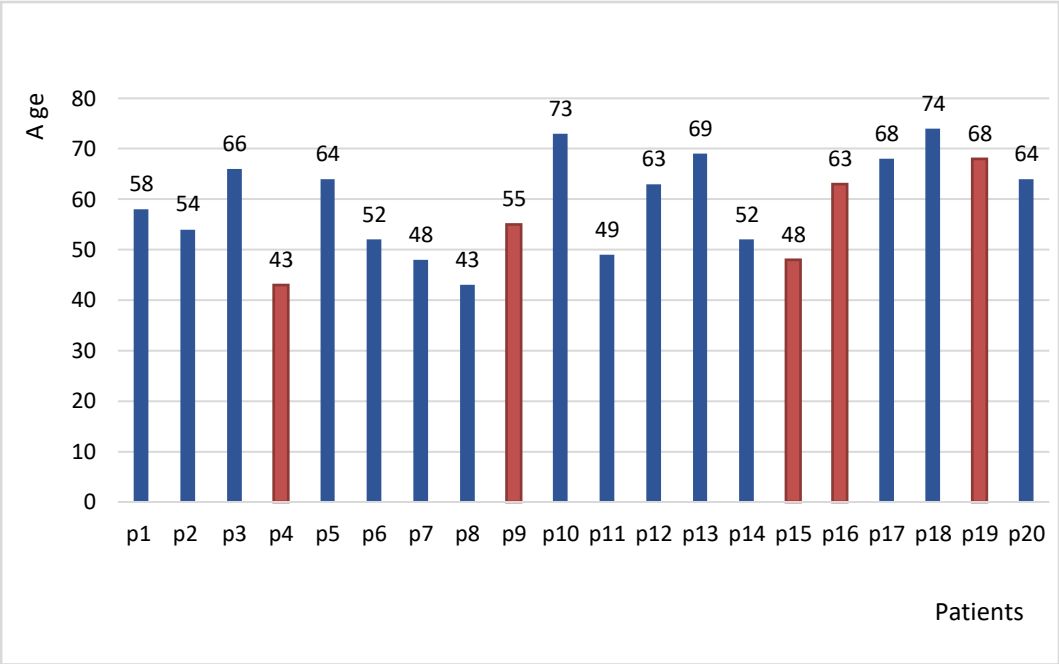


Figure 3.1 Répartition des patients selon l'âge

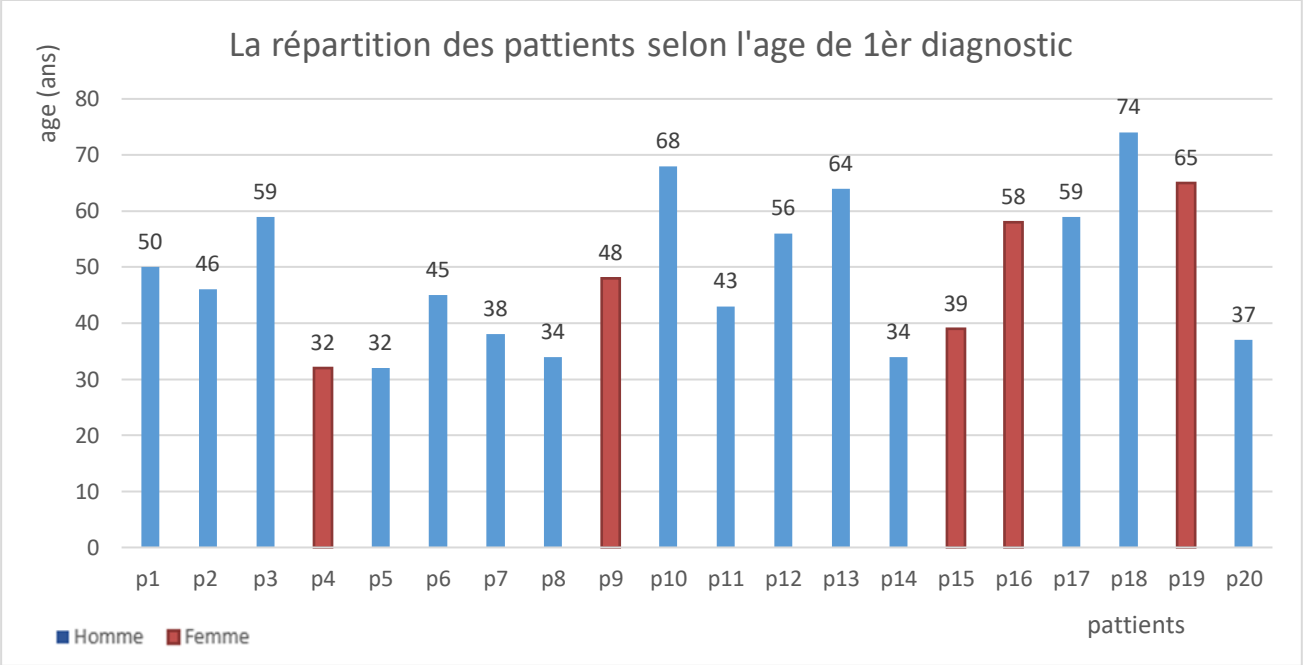


Figure 3.2 Répartition des patients selon l'âge de 1er diagnostic

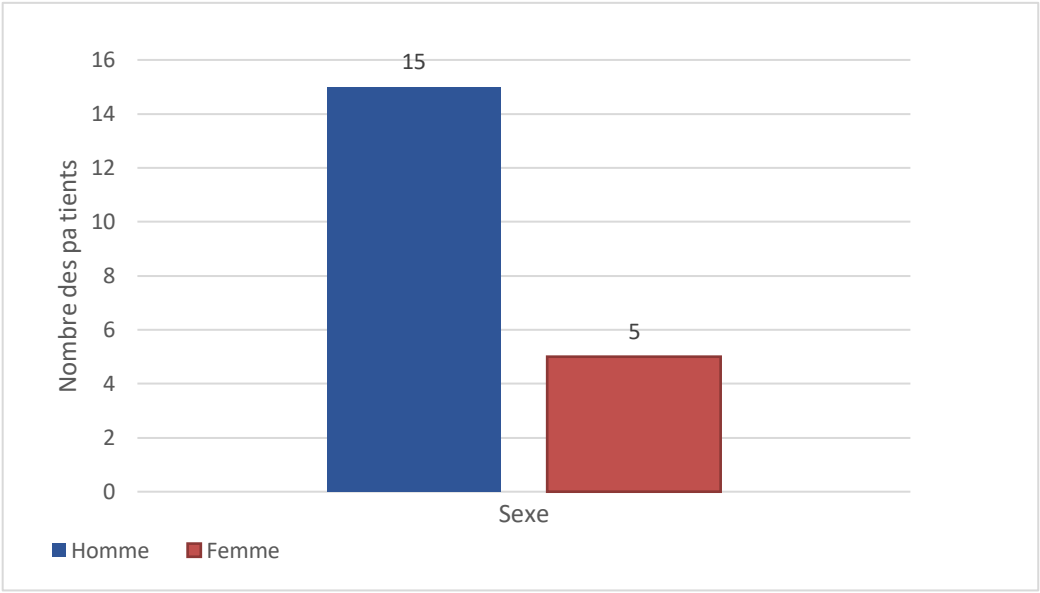


Figure 3.3 Répartition des patients selon le genre (sexe)

:

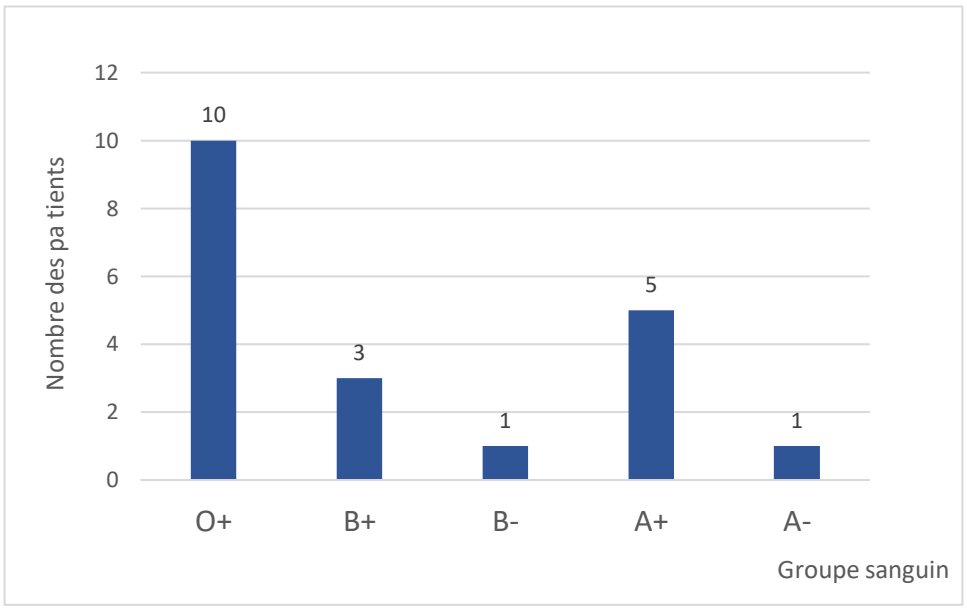


Figure 3.4 Répartition des patients selon le groupe sanguin

3.1.5. Répartition des patients selon le mode de Transmission génétique

Notre résultat montre deux groupe des patients, 15 patients avec une forme de parkinson isotopique non héréditaire (75%), et 5 patients avec la forme héréditaire.

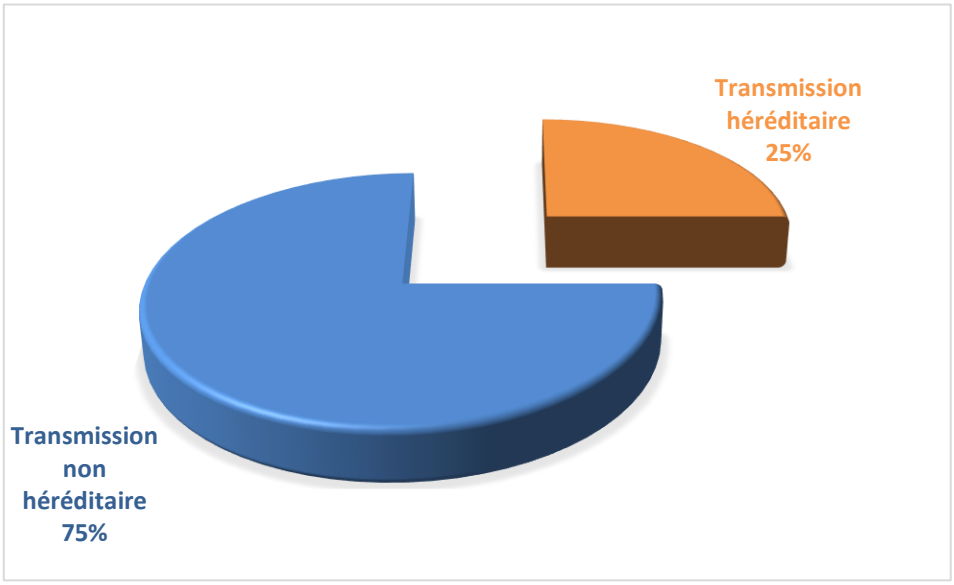


Figure 3.5 Répartition des patients selon le mode de Transmission

3.1.3 Répartition des patients selon la consanguinité des parents (mariage avec consanguinité)

Notre série d'étude répartir en deux groupe, le premier regroupes les patients avec des parents de même consanguinité et représentants 25% des patients, et le 2eme groupes des patientes avec des parents non-consanguinité représentants 75% de totalité.

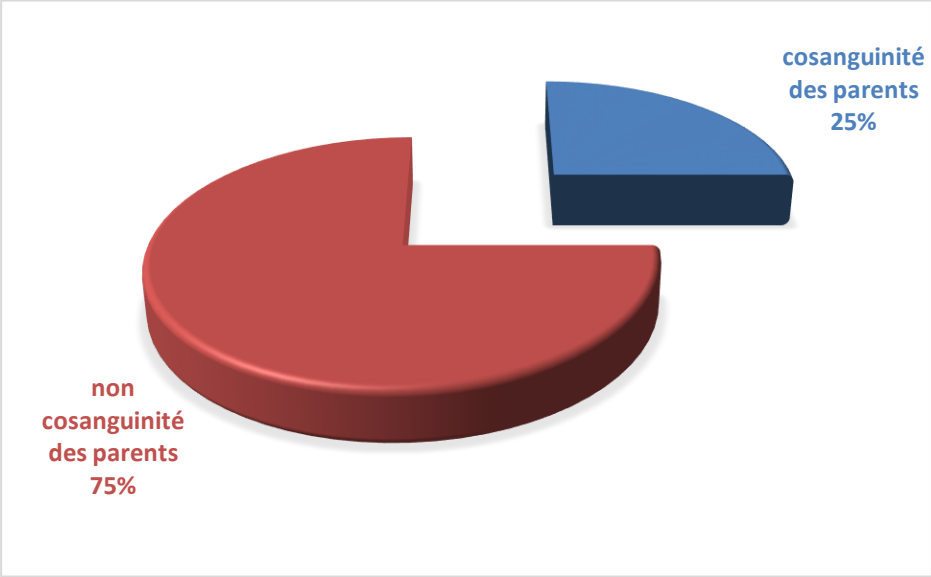


Figure 3.6 Répartition des patients selon le la consanguinité des parents

3.1.4 Répartition des patients selon leurs conditions quotidiennes

Codes	Age de 1er diagnostic	Héréditaire	Facteur déclenchant	Mariage de consanguinité	profession	Provenance
p1	50 ans	Oui (TM)	traumatisme psychique	oui	domaine d'agriculteur	Rural
p2	46ans	Oui (TM)	_	non	maçon	Urbain
p3	59ans	non	_	non	administrateur	Urbain
p4	32ans	non	_	non	_	Rural
p5	32ans	Oui (TM)	traumatisme psychique	oui	_	Urbain
p6	45ans	non	toxicomanie	non	_	Urbain
p7	38ans	non	traumatisme psychique	oui	Enterprise de fabrication de ciment	Urbain
p8	34ans	Oui (TM)	_	non	_	Rural
p9	48ans	non	traumatisme psychique	non	couturière	Urbain

p10	68ans	non	traumatisme crânien	non	Entraineur (musculation)	Urbain
p11	43ans	non	traumatisme psychique	non	administrateur	Urbain
p12	56ans	non	traumatisme crânien	non	entrepreneur	Urbain
p13	64ans	non	_	non	professeur	Urbain
p14	34ans	Oui (TM)	_	oui	pharmacien	Urbain
p15	39ans	non	traumatisme psychique	oui	_	Urbain
p16	58ans	non	traumatisme psychique	non	_	Urbain
p17	59ans	non	_	non	domaine d'agriculture	Rural
p18	74ans	non	COVID (delta)	non	domaine d'agriculture	Rural
p19	65ans	non	traumatisme psychique	non	professeur de français	Urbain
p20	37ans	non	traumatisme psychique	non	domaine d'agriculture	Urbain

Tableau 3.1 Répartition des patients selon leurs conditions quotidiennes

3.2 Résultats et interprétation des plaques CCM – CHROMATOGRAMMES

Les figures suivantes représentent l'ensemble des chromatogrammes établissant le profil sérique de la phénylalanine chez les patients atteints de la Maladie de Parkinson et les contrôles sais.

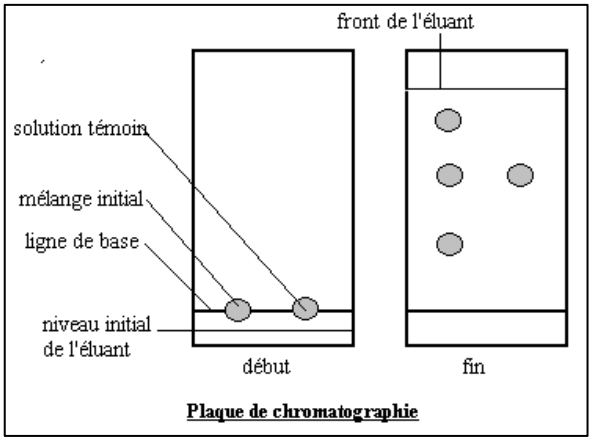
Pour l'ensemble des plaques :

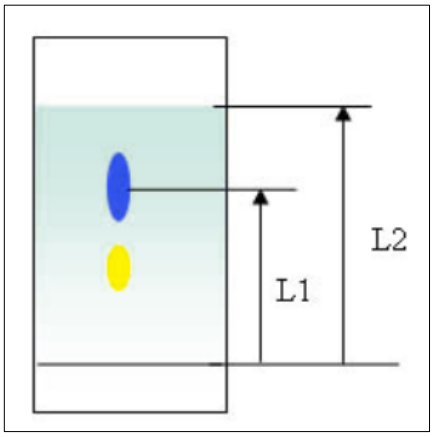
- **A droite :** Représentation du de la bande de migration de la Phénylalanine à une concentration connue.
- **A gauche :** Représentation des bandes de migration des échantillons sériques des patients et des témoins.

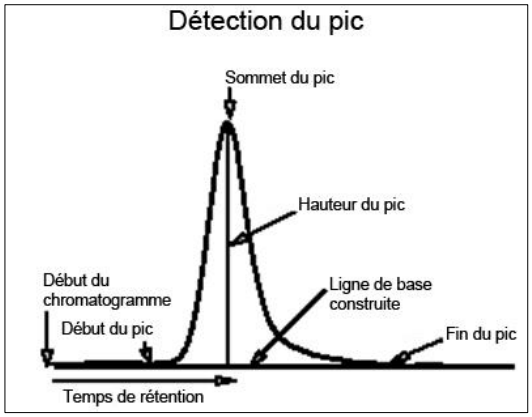
Le Rapport frontal de migration des fractions de PHE dans les différents échantillons est calculé en fonction de celui établi pour la solution contrôle de Phénylalanine.

Mode de calcule du Rapport Frontal (RF)

On détermine le ratio frontal Rf = L1/L2 étant le rapport entre la distance parcourue par le soluté divisé par la distance parcourue par le front du solvant.







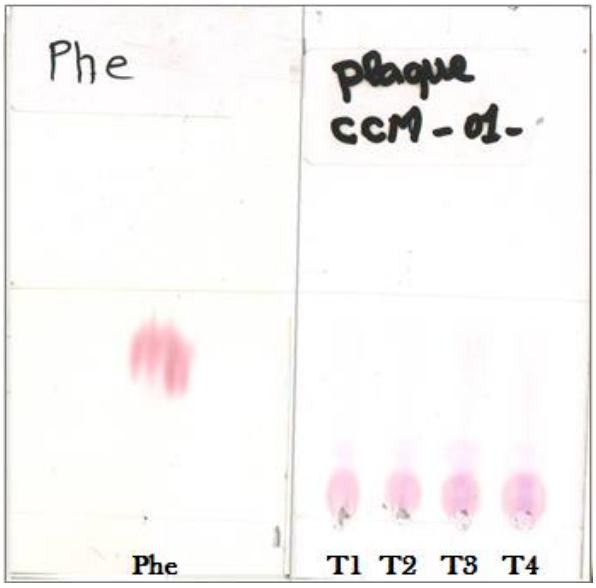


Figure 3.7 Plaque CCM numéro 01

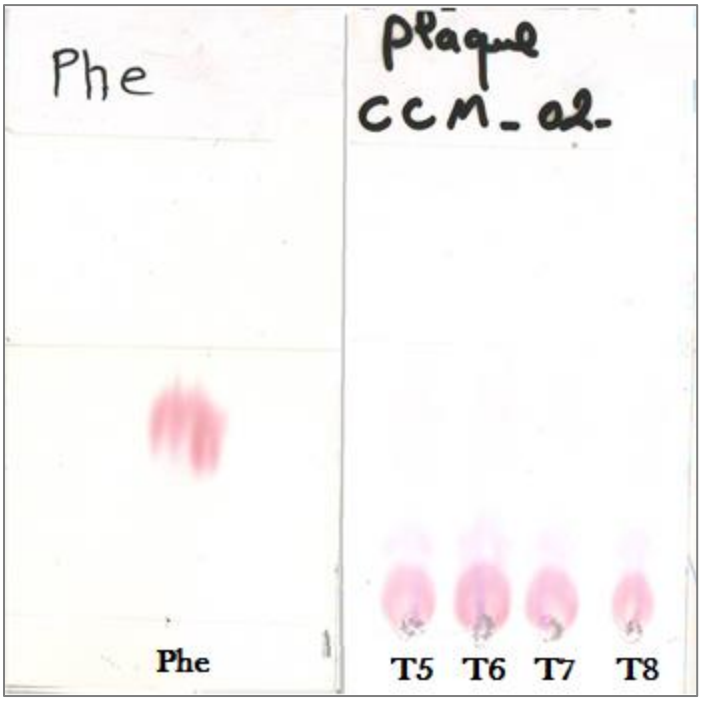


Figure 3.8 Plaque CCM numéro 02

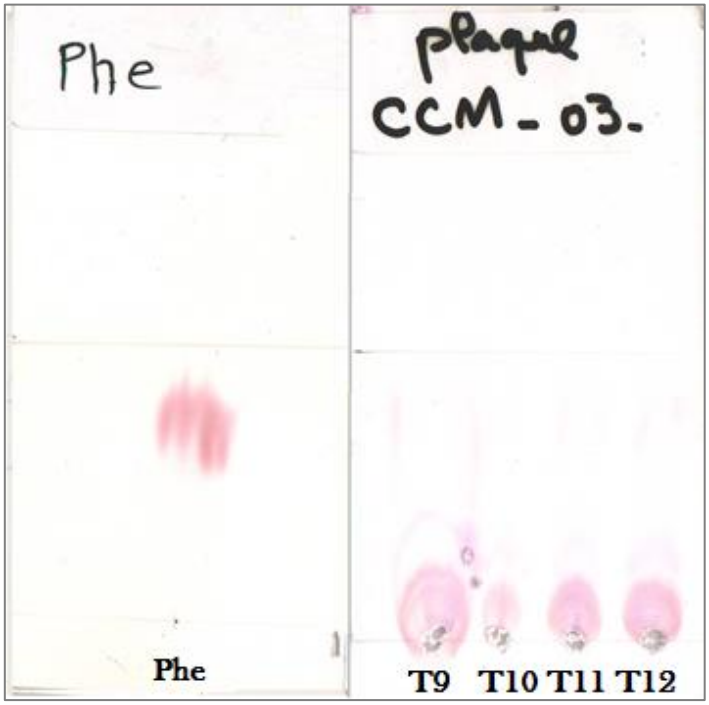


Figure 3.9 Plaque CCM numéro 03

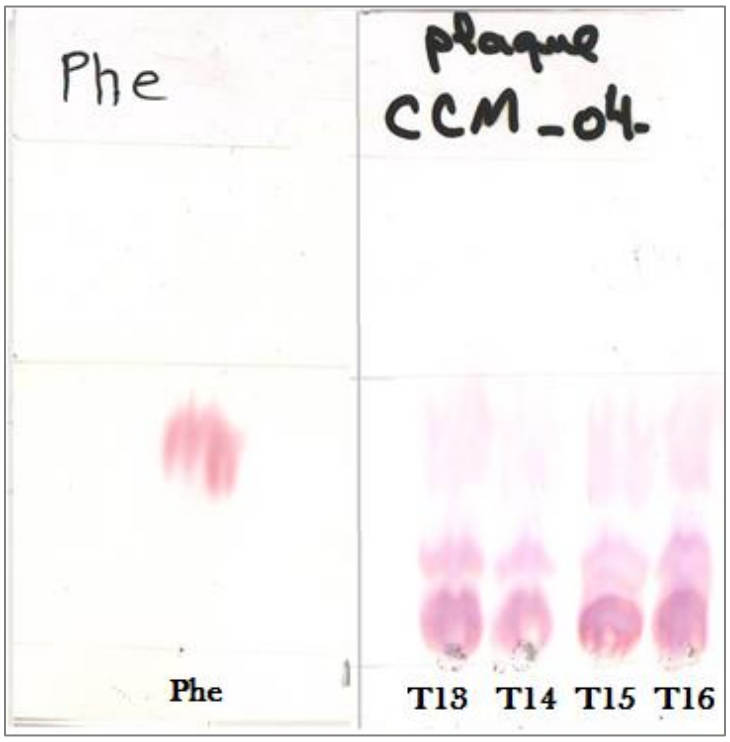


Figure 3.10 Plaque CCM numéro 04

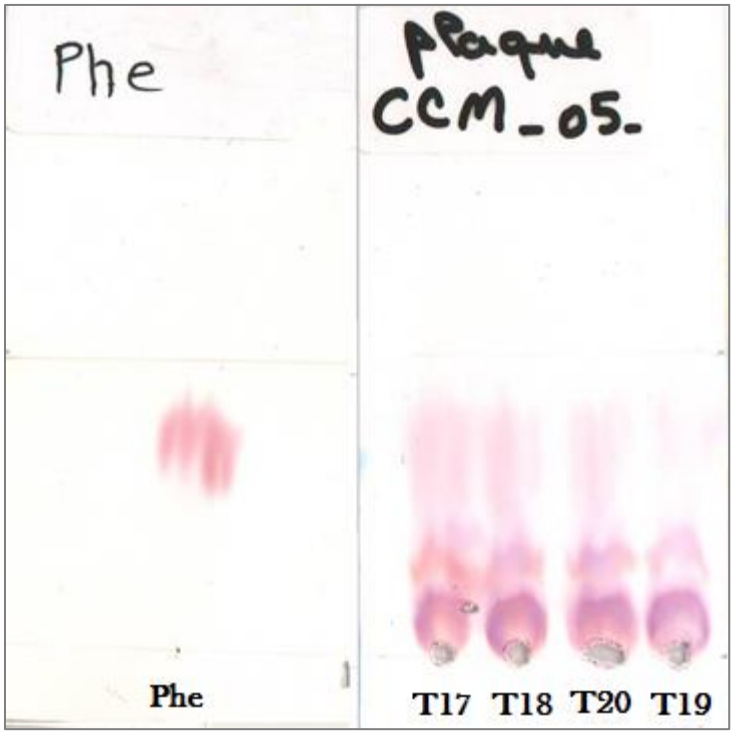


Figure 3.11 Plaque CCM numéro 05

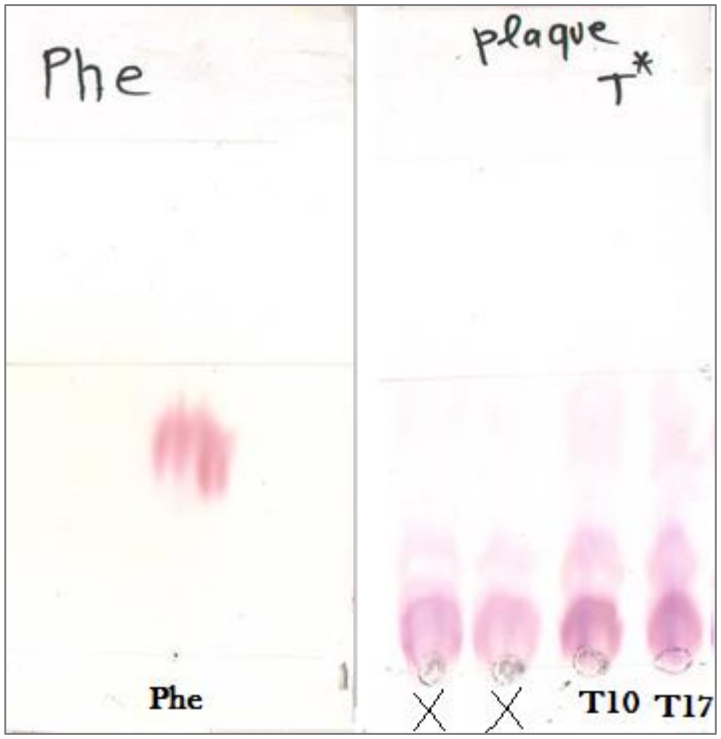


Figure 3.12 Plaque CCM (T*) refait pour les témoins (T10-T17)

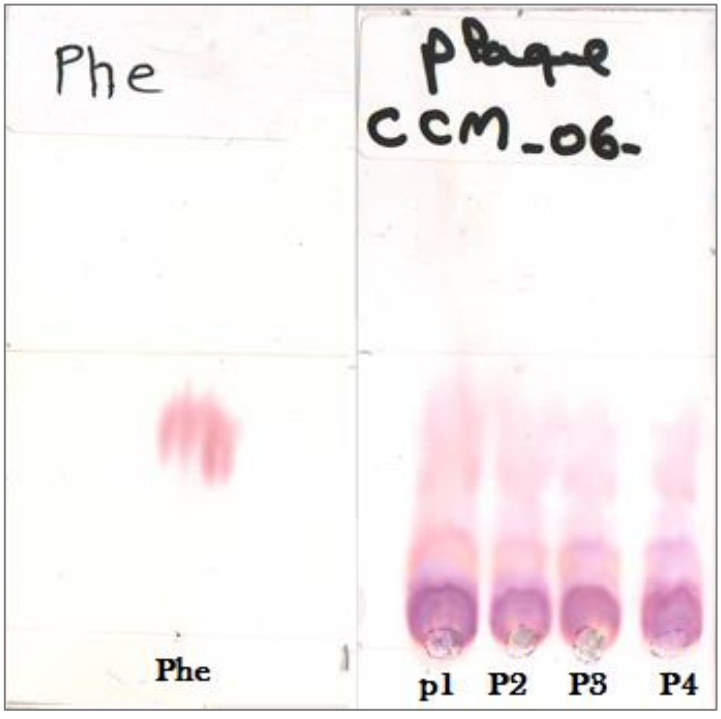


Figure 3.13 Plaque CCM numéro 06

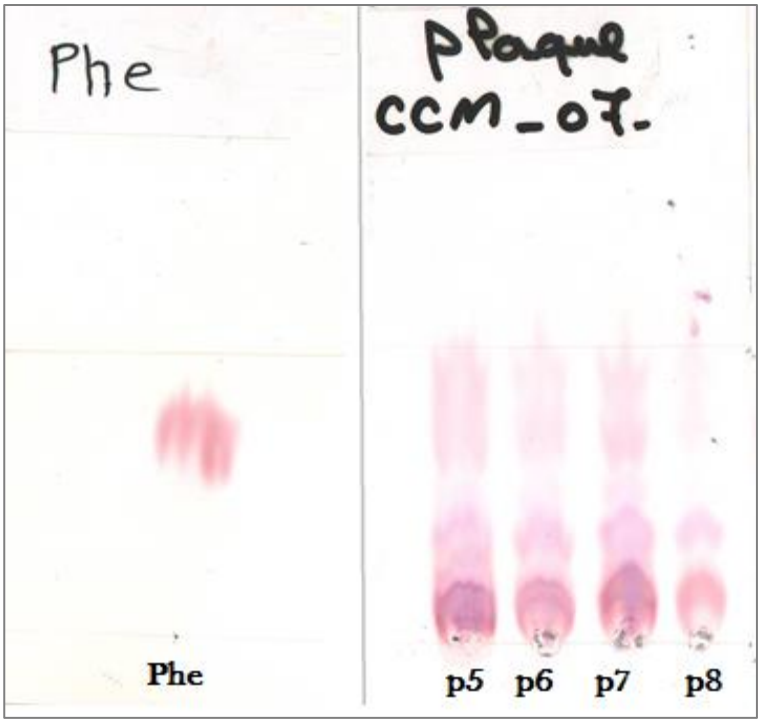


Figure 3.14Plaque CCM numéro 07

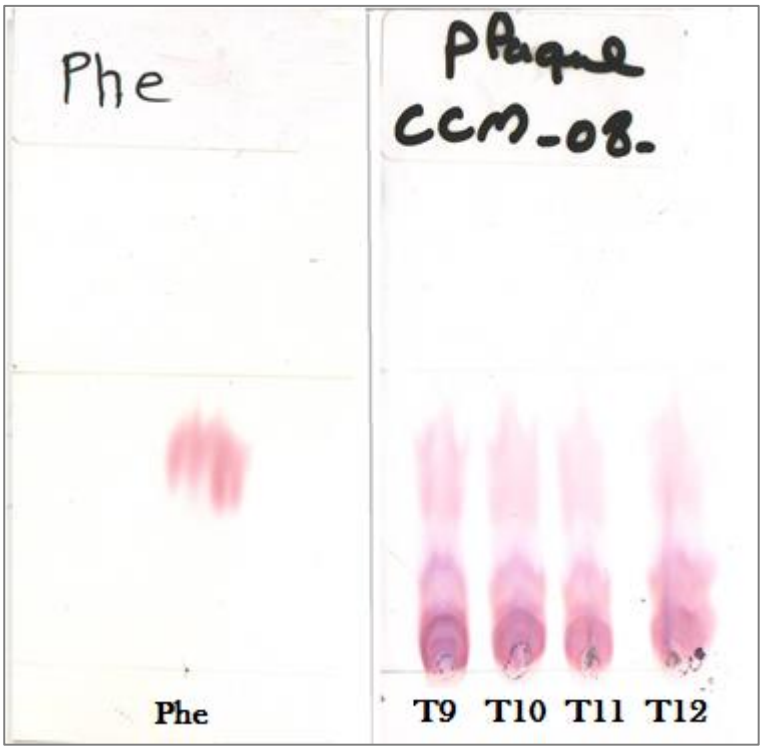


Figure 3.15 Plaque CCM numéro 08

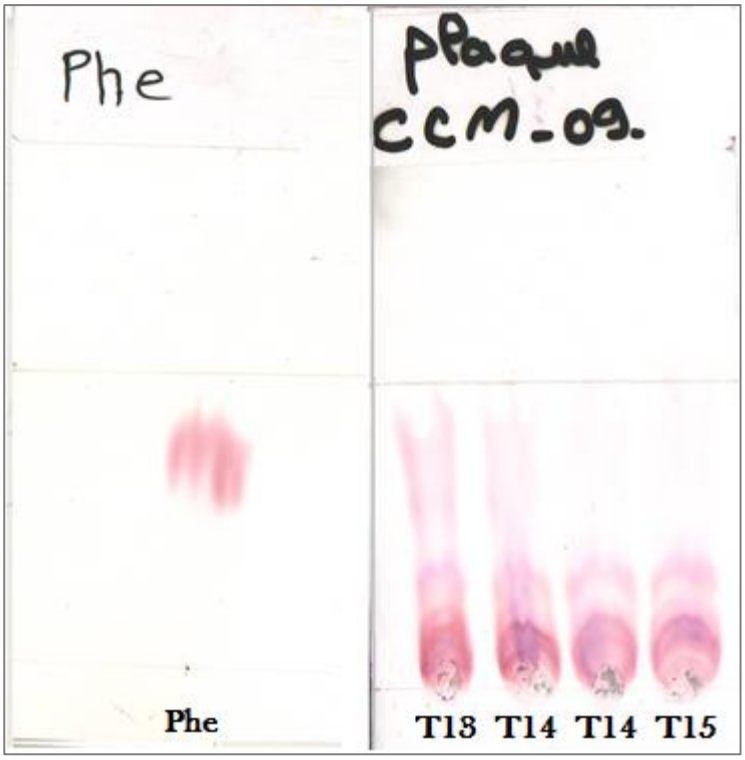


Figure 3.16 Plaque CCM numéro 09

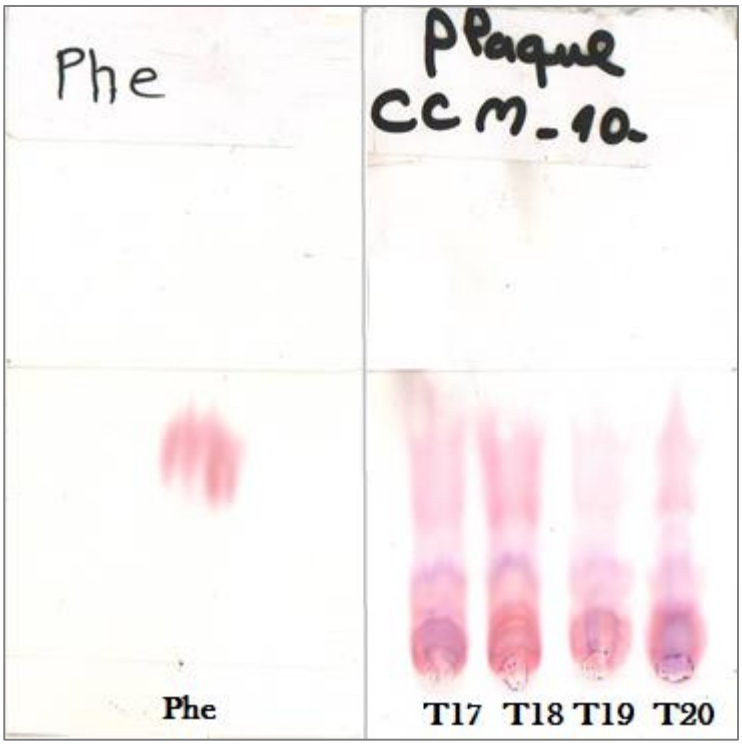


Figure 3.17 Plaque CCM numéro 10

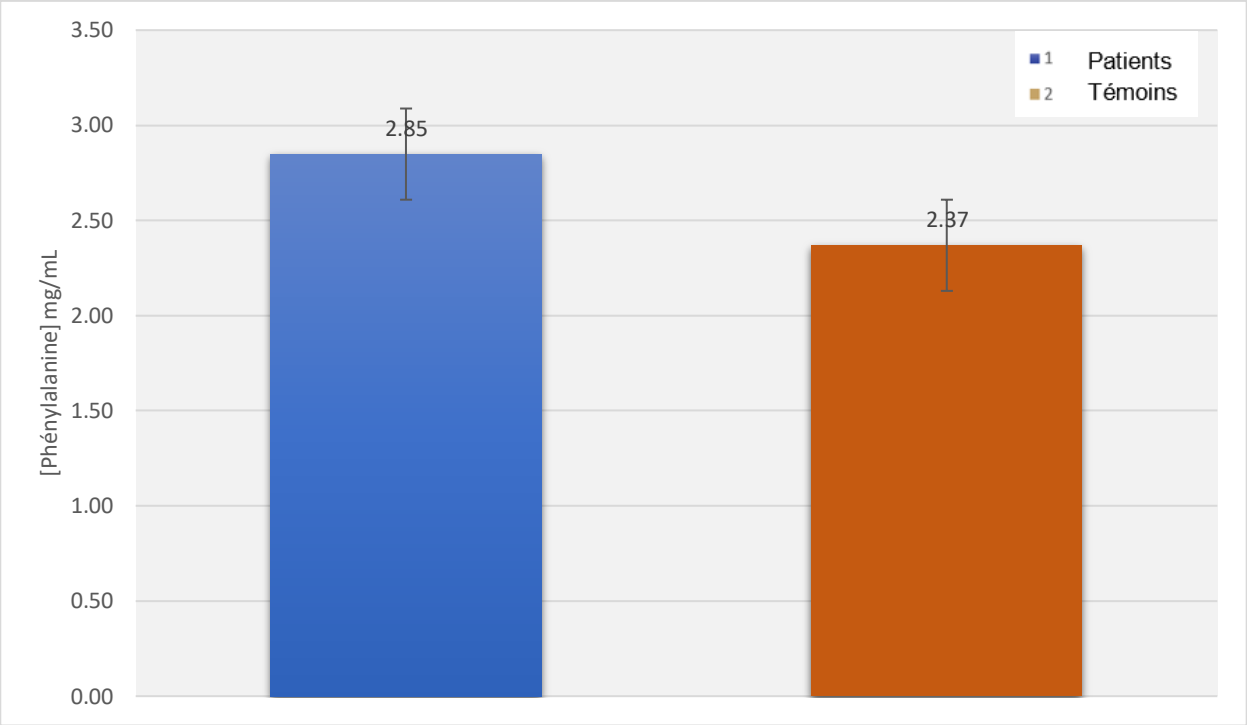


Figure3.18 Représentation graphique du profil sérique de Phénylalanine chez les patients atteints de la maladie de Parkinson comparés aux témoins sains (*p = 0.117* , *p* > 0.05).

Independent Samples T-Test

	Test	Statistic	df	p
[Ph.nylalanine]	Student	1.602	38.000	0.117
	Welch	1.602	37.938	0.117

Test of Normality (Shapiro-Wilk)

		W	p
[Ph.nylalanine]	Pateints	0.566	< .001
	Témoins	0.751	< .001

Note. **Significant results suggest a deviation from normality.**

Tableau 3.2 Independent Samples T-Test

Assumption Checks

4. Chapitre IV. Discussion

La maladie de Parkinson (MP) est caractérisée cliniquement par l'apparition de tremblements, rigidité, bradykinésie et troubles posturaux ; sur le plan pathologique elle présente une dégénérescence et perte des neurones pigmentés dans le tronc cérébral, la cause de cette maladie est encore inconnue (De Virgilio et al., 2016).

Il a été rapporté dans des recherches précédentes que les acides aminés excitateurs jouent un rôle dans le mécanisme de la mort neuronale dans plusieurs maladies (De Virgilio et al., 2016). Ainsi, es acides aminés jouent de nombreux rôles dans le système nerveux central sur diffèrent plans, en servant de neurotransmetteurs et de neuromodulateurs (Hirayama et al., n.d.). Les acides aminés exercent aussi la fonction de régulateurs du métabolisme énergétique dans la cellules immunitaires, via la synthèse de nombreuses protéines immunitaires et inflammatoires (Geisler et al., 2013). Ils présentent aussi, une fonction immunomodulatrice conséquente, régule des paramètres métaboliques cellulaires et qui a été démontrée dans de nombreuses études (Figura et al., 2018; Miyajima, 2020) ainsi que dans le cas de la Maladie de Parkinson (Figura et al., 2018). Parallèlement, les paramètres métaboliques exercent de même, un rôle direct dans la régulation de la fonction des cellules immunitaires et donc la régulation de la réponse inflammatoire incriminée dans l'apparition et la progression de la maladie (Miyajima, 2020).

Par ailleurs, le profil des acides aminés libres dans le sérum des patients atteints de la maladie de la MP peut être influencé par de nombreux facteurs, allant de la neurodégénérescence, le dysfonctionnement mitochondrial, la malabsorption dans le tractus gastro-entérique et même le traitement thérapeutique reçu (Hirayama et al., n.d.). Il est bien établi aussi, que les acides aminés aromatiques dans le cerveau fonctionnent comme précurseurs pour les neurotransmetteurs de la monoamine sérotonine et les catécholamines comme la dopamine, norépinéphrine, épinéphrine (Fernstrom and Fernstrom, 2007). Ainsi, d'autres voies de la biosynthèse des neurotransmetteurs, les taux de synthèse de la sérotonine et des catécholamines dans le cerveau sont sensibles aux concentrations du substrat local, en particulier dans les plages normalement trouvées in vivo.

En conséquence physiologique les facteurs qui influencent les bassins cérébraux de ces acides aminés, notamment l'alimentation, influencent leurs taux de conversion en neurotransmetteurs produits, avec des conséquences fonctionnelles sur la concentration de la Tyrosine et la phénylalanine (Phe) (Hirayama et al., n.d.).

Il est important de rappeler, que le but de notre étude était d'évaluer le profil sérique de concentration en la phénylalanine chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Nous avons évalué, dans botre présente recherche, le profil sérique de l'» acide aminé « Phénylalanine » (Phe) chez 20 patients atteints de la MP à des stades confondus de la pathologie « précoce et tardif », comparés à 20 contrôles sains matché pour l'âge et le sexe . L'analyse des acides aminés sériques a été effectuée par la chromatographie sur couche mince.

Nos résultats montrent que les taux sériques de phénylalanine, sont légèrement plus élevés chez les patients comparés aux témoins ; mais ils n'existent pas de différence significative ente les deux populations comparées. Ceci reflète la retenue de l'hypothèse nulle, H0 où les teneurs de PHE sont comparables chez les deux populations etudiées.

D'après la figure 3.1, la moyenne des concentrations sériques de Phe est légèrement élevée dans le groupe des patients (phe = 2.85 mg/mL) par rapport le groupe des témoins (phe = 2.37mg/mL), mais la différence n'atteint pas l'ordre significatif après réalisation du test statistique de Student (p = 0.117) .

En effet, plusieurs études ont montré une association négative ou absence d'association entre cet acide aminé et le développement de la MP, et leur concentration plasmatique n'étaient pas significativement différente de ceux trouvés chez les témoins, et aucune relation n'a été trouvé.

Une étude ancienne, décrit que les concentrations plasmatiques à jeun de phénylalanine chez les patients atteints de la maladie de Parkinson n'étaient pas différente de celles des témoins, (Granerus et al., 1971), ce qui concorde avec nos résultats présents. Chez la plupart des sujets, les patients parkinsoniens et les témoins, le volume de distribution apparent de la phénylalanine était semblable (Granerus et al., 1971).

Par contre une autre étude récente, a estimé le profil des acides aminés dans le sérum de 73 patients parkinsoniens, l'analyse des acides aminés sériques a été effectuée par chromatographie liquide à haute pression avec détection par fluorescence, les chercheurs ont observé des différences significatives dans les concentrations d'alanine, d'arginine, et de phénylalanine (p = 0.008) et de thréonine mais aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne les autres acides aminés. Nous résultats s'opposent à ces derniers, peut-être en raison de différences facteurs d'inclusions et d'exclusions retenus, la technique d'analyse, et la taille de l'échantillon étudié (Figura et al., 2018).

Une autre étude effectuée sur des échantillons de sueur qui ont été analysés par chromatographie liquide/spectrométrie de masse chez 42 patients atteints de MP et 16 témoins. Elle a clairement quantifié les concentrations sériques de Phe en utilisant le système de détection de fluorescence HPLC ; l'étude à constaté que les niveaux de phe serique chez les patients étaient plus élevés que ceux appartenant aux contrôles (Hirayama et al., n.d.).

Si on parle de l'âge de l'apparition de la maladie, nos résultats montrent que l'âge moyen d'apparition de la maladie est de 49,05 ans avec l'écart-type de 13,08 ans.

Des études statistiques pareilles, de (Ascherio and Schwarzschild, 2016; Dorsey et al., 2007; Tanner and Goldman, 1996), estiment que les résultats des études de série de la littérature sont presque similaires avec un âge moyen de début entre 50 et 62 ans ; la maladie est exceptionnelle avant 20 ans, c'est le parkinson juvénile et doit s'interroger sur la recherche d'un terrain héréditaire, ou mutation de la parkine. Avant 40 ans la maladie représente 10% des cas selon les études de série et après l'âge, et à 80 ans la maladie est très rare et représente 2%. Globalement la majorité des patients ont un âge de début entre 40 et 80 ans (90% des cas) (Ascherio and Schwarzschild, 2016; Dorsey et al., 2007; Tanner and Goldman, 1996).

Une étude prospective épidémiologique en Algérie sur la MP, réalisée par le professeur Benmahjoub Mustapha sur une période de 12 ans (2006 à 2018) a été publié récemment, sur un nombre de patients colligés de 488 cas ; 122 patients (25 %) avaient un début de la maladie avant 50 ans et l'âge moyen de début de la maladie : 33,44 ± 5,509, l'effectif le plus élevé avait un âge de 34 ans et le sex-ratio 2/1 (Benmahdjoub et al., 2022). Ce qui en accord avec le choix de notre population étudiée.

Ces résultats épidémiologiques sont très logiques, étant donné que, les facteurs génétiques interviennent dans la MP, c'est une indication que les gènes responsables sont affaiblis, et lorsqu'ils s'associent avec l'un des facteurs de risques déclenchants comme l'exposition aux insecticides par exemple, la maladie apparaît tôt, et ça apparait clairement si on compare l'âge de 1er diagnostique avec l'hérédité (voir **Tableau 3.1**)

Enfin, il existe également des raisons de l'ordre physiologique liés aux vieillissement, le corps s'adapte moins bien aux changements immunologiques et métaboliques, ce qui provoque l'apparition des pathologies cachées dans notre répertoire génétique (Bianchi et al., 2015).

Il y a un autre facteur à étudier c'est le sexe, un indicateur épidémiologique très important, nous avons trouvé un pourcentage de 75% pour Homme et 25% pour les femmes. Le risque de

développer une maladie de Parkinson semble 1,5 fois plus important chez les hommes que chez les femmes (Ascherio and Schwarzschild, 2016). Si aujourd'hui, il existe des différences entre les femmes et les hommes en terme de développement de la maladie, cela reste une maladie multifactorielle probablement lie au profil hormonal, un possible effet neuroprotecteur des œstrogènes est difficile à démontrer, le fait que l'incidence de la maladie devienne similaire entre les femmes ménopausées et les hommes suggère un effet bénéfique des œstrogènes (Desport and Couratier, 2002) (Duval, 2020). Comme les œstrogènes ont des propriétés anti-inflammatoires, leurs actions pourraient être une partie de l'explication des différences de risque et de symptômes liées au sexe ; les différences biologiques liées au sexe, telles que les œstrogènes, pourraient jouer un rôle important dans le développement de la maladie de Parkinson et ses manifestations symptomatiques (Desport and Couratier, 2002).

Des preuves récemment établies laissent supposer que l'œstrogène peut avoir un effet sur d'autres produits chimiques du cerveau, comme la dopamine, ainsi, l'œstrogène peut lui-même devenir un neuromodulateur qui transmet de l'information aux cellules cérébrales (Taxier et al., 2020).

Pour le groupe sanguin ABO, on a trouvé un pourcentage de O+ (50%), B+ (15%), B- (5%), A+ (25%), et le groupe A- (5%), il n'y a pas des études concernent l'influence de groupe sanguin dans cette pathologie, les résultats sont similaires en fonction d'ordre de répartition général de système ABO en Afrique (Koerber, 1948).

Pour la transmission héréditaire on a détecté 25 % de transmission héréditaire, et 27% non héréditaire (De la mère a ces enfants). Les recherches prétendent, que les mutations génétiques impliqué dans la MP touchent l'ADN mitochondrial, ce qui provoque le dysfonctionnent métabolique mitochondrial dans un premier temps et la perte neuronal dans un 2eme temps, et finalement ce qui explique la transmission génétique la MP par une transmission maternelle (Guillet-Pichon and Verny, 2016).

Pour ce qui est de la consanguine des parents, Une étude récente montre que la maladie de Parkinson forme précoce notamment les formes familiales sont fréquentes en Algérie, la consanguinité semble jouer un rôle important (Benmahdjoub et al., 2022).

Chapitre V. Conclusion et perspectives

La maladie de parkinson est une affection neurodégénérative d'étiologie mal connue. Bien que les bases moléculaires du développement de la MP soient encore peu définies, de nombreuses preuves provenant d'échantillons humains et de modèles animaux soutiennent l'implication de l'inflammation dans son apparition ou sa progression. Cependant, le déclencheur exact de cette réponse reste incertain. Cette neuroinflammation est en cause dans la perte des cellules nerveuses dopaminergiques, et donc responsable du maque de dopamine et autres neurotransmetteurs du cerveau. Les précurseurs ce neurotransmetteur sont deux acides aminés clés, la phénylalanine et la tyrosine, et ils comptent parmi les acides aminés les plus importants dans la synthèse de nombreuses protéines immunitaires et inflammatoires, neurotransmetteurs, catécholamines .

Notre étude montre des taux sériques de phénylalanine, légèrement plus élevés chez les patients comparés aux témoins ; Nonobstant, nous concluons que le les concentrations sériques de l'acide aminé Phénylalanine chez les patients atteints de la MP sont proches de ceux des témoins, et ce malgré la présence avérée une neuroinflammation chronique due à la pathologie.

En perspectives, augmenter la population étudiée « la cohorte » pourrait nous renseigner davantage sur les taux sériques de phénylalanine chez cette population. Aussi, établir un profil sérique de l'ensemble des acides aminés restants dont particulièrement la tyrosine, substrat de la dopamine, pourra apporter plus de preuves scientifiques afin d'étoffer ce travail. Une autre perspective, est d'étudier lors d'une enquête nutritionnelle les taux apportés de cet acide aminé Phe. Ou bien, piloter une étude similaire sur un modèle animal supplémenté en phénylalanine.

Chapitre VI. **Bibliographie**

La confection de la bibliographie et l'organisation des sources et références bibliographies, a été entreprise, automatiquement à l'aide du logiciel spécialisé ZOTERO **6 for Windows.**

Style de citation utilisé : Elsevier – Harvard (avec titre)

Ascherio, A., Schwarzschild, M.A., 2016. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. The Lancet Neurology 15, 1257–1272. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7

Beghdadli, B., Ghomari, O., Hamimed, M., Baraka, F., Azza, A., Edjekouane, I., Taleb, A., Ider, M., Benlaredj, A., Abdi, L., Benabadji, S., Bouchenak, D., Kandouci, A.B., 2014. La maladie de Parkinson et facteurs de risque professionnels et environnementaux : enquête multicentrique à l'Ouest Algérien. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 75, S2. https://doi.org/10.1016/j.admp.2014.03.006

Beghdadli, B., Ghomari, O., Hamimed, M.E.A., Azza, A., Edjekouane, I., Ider, M., Baraka, F., Abdi, L., Taleb, A., Benabadji, S., Kandouci, B.A., 2016. Maladie de Parkinson et facteurs de risque professionnels et environnementaux : enquête cas-témoins dans l'ouest algérien. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 77, 21–26. https://doi.org/10.1016/j.admp.2015.08.010

Beghi, E., Monticelli, M.L., Sessa, A., Simone, P., The Italian General Practitioner Study Group (IGPSG), 1994. The prevalence of parkinsonism in Italy: An epidemiological survey of the disease in general practice. Mov Disord. 9, 403–408. https://doi.org/10.1002/mds.870090405

Bhagavan, N.V., Ha, C.-E., 2015. Chapter 15 - Protein and Amino Acid Metabolism, in: Bhagavan, N.V., Ha, C.-E. (Eds.), Essentials of Medical Biochemistry (Second Edition). Academic Press, San Diego, pp. 227–268. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416687-5.00015-4

Balestrino, R., Schapira, A.H.V., 2020. Parkinson disease. Eur J Neurol 27, 27–42. https://doi.org/10.1111/ene.14108

Boulos, C., Yaghi, N., El Hayeck, R., Heraoui, G.N., Fakhoury-Sayegh, N., 2019. Nutritional Risk Factors, Microbiota and Parkinson's Disease: What Is the Current Evidence? Nutrients 11, 1896. https://doi.org/10.3390/nu11081896

Cilia, R., Akpalu, A., Cham, M., Bonetti, A., Amboni, M., Faceli, E., Pezzoli, G., 2011. Parkinson's disease in sub-Saharan Africa: Step-by-step into the challenge. Neurodegenerative Disease Management 128. https://doi.org/10.2217/NMT.11.28

Coudron, O., 2020. Maladie de Parkinson, nutrition et micronutrition. Actualités Pharmaceutiques 59, 32–36. https://doi.org/10.1016/j.actpha.2020.03.011

Couloume, L., Leclair-Visonneau, L., Derkinderen, P., 2018. Les agrégats d'alpha-synucléine : un biomarqueur du diagnostic et du pronostic des synucléinopathies ? Pratique Neurologique - FMC 9, 152–155. https://doi.org/10.1016/j.praneu.2018.02.007

Defebvre, L., Moreau, C., 2017. Traitements médical et chirurgical de la maladie de Parkinson. La Presse Médicale 46, 218–224. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.01.018

Dick, F.D., De Palma, G., Ahmadi, A., Scott, N.W., Prescott, G.J., Bennett, J., Semple, S., Dick, S., Counsell, C., Mozzoni, P., Haites, N., Wettinger, S.B., Mutti, A., Otelea, M., Seaton, A., Soderkvist, P., Felice, A., on behalf of the Geoparkinson study group, 2007. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. Occupational and Environmental Medicine 64, 666–672. https://doi.org/10.1136/oem.2006.027003

Dorsey, E.R., Constantinescu, R., Thompson, J.P., Biglan, K.M., Holloway, R.G., Kieburtz, K., Marshall, F.J., Ravina, B.M., Schifitto, G., Siderowf, A., Tanner, C.M., 2007. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology 68, 384–386. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03

Dresse, Alb., 1966. Importance du systeme mesencephalo-telencephalique noradrenergique comme substratum anatomique du comportement d'autostimulation. Life Sciences 5, 1003–1014. https://doi.org/10.1016/0024-3205(66)90006-3

Eriksson, A.-K., Löfving, S., Callaghan, R.C., Allebeck, P., 2013. Alcohol use disorders and risk of Parkinson's disease: findings from a Swedish national cohort study 1972–2008 6.

Feany, M.B., 2004. New Genetic Insights into Parkinson's Disease. N Engl J Med 351, 1937–1940. https://doi.org/10.1056/NEJMp048263

Ferchichi, S., Giraud, M., Smagghe, A., 2000. La démence à corps de Lewy. La Revue de Gériatrie 5.

Folgoas, E., Lebouvier, T., Leclair-Visonneau, L., Cersosimo, M.-G., Barthelaix, A., Derkinderen, P., Letournel, F., 2013. Diagnostic value of minor salivary glands biopsy for the detection of Lewy pathology. Neuroscience Letters 551, 62–64. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.07.016

Figura, M., Kuśmierska, K., Bucior, E., Szlufik, S., Koziorowski, D., Jamrozik, Z., Janik, P., 2018. Serum amino acid profile in patients with Parkinson's disease. PLOS ONE 13, e0191670. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191670

Gautier, C.A., Corti, O., Brice, A., 2014. Mitochondrial dysfunctions in Parkinson's disease. Revue Neurologique 170, 339–343. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.06.003

Goetz, C.G., 2011. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 1, a008862–a008862. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008862

Geisler, S., Gostne r, J.M., Becker, K., Ueberall, F., Fuchs, D., 2013. Immune activation and inflammation increase the plasma phenylalanine-to-tyrosine ratio. Pteridines 24, 27–31. https://doi.org/10.1515/pterid-2013-0001

Groslambert, M., Py, B.F., 2018. NLRP3, un inflammasome sous contrôle. Med Sci (Paris) 34, 47–53. https://doi.org/10.1051/medsci/20183401013

Heneka, M.T., Kummer, M.P., Latz, E., 2014. Innate immune activation in neurodegenerative disease. Nat Rev Immunol 14, 463–477. https://doi.org/10.1038/nri3705

Kohlmeier, M., 2003. Phenylalanine, in: Kohlmeier, M. (Ed.), Nutrient Metabolism, Food Science and Technology. Academic Press, London, pp. 314–321. https://doi.org/10.1016/B978-012417762-8.50051-X

Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., Robbins, S.L., Cotran, R.S., 2005. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Elsevier/Saunders, Philadelphia.

Laroussi, S., Farhat, N., Boukhdhir, R., Sakka, S., Damak, M., Mhiri, C., 2021. Les troubles de l'humeur au cours de la maladie de parkinson : leurs natures, fréquences et facteurs influençants. Revue Neurologique, Digi-edition : Journées de neurologie de langue française 2021 177, S23. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.02.129

Le Couteur, D.G., McLean, A.J., Taylor, M.C., Woodham, B.L., Board, P.G., 1999. Pesticides and Parkinson's disease. Biomedicine & Pharmacotherapy 53, 122–130. https://doi.org/10.1016/S0753-3322(99)80077-8

Litwack, G., 2018. Metabolism of Amino Acids, in: Human Biochemistry. Elsevier, pp. 359–394. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-383864-3.00013-2

Latif, S., Jahangeer, M., Maknoon Razia, D., Ashiq, M., Ghaffar, A., Akram, M., El Allam, A., Bouyahya, A., Garipova, L., Ali Shariati, M., Thiruvengadam, M., Azam Ansari, M., 2021. Dopamine in Parkinson's disease. Clin. Chim. Acta 522, 114–126. https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.08.009

Marras, C., Lang, A., 2013. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 84, 409–415. https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303455

Matthews, D.E., 2007. An Overview of Phenylalanine and Tyrosine Kinetics in Humans. The Journal of Nutrition 137, 1549S-1555S. https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1549S

Mridula, K.R., Borgohain, R., Chandrasekhar Reddy, V., Srinivasarao Bandaru, V.C., Suryaprabha, T., 2017. Association of Helicobacter pylori with Parkinson's Disease. J Clin Neurol 13, 181. https://doi.org/10.3988/jcn.2017.13.2.181

Nutritional and Herbal Therapies for Children and Adolescents, 2010. . Elsevier. https://doi.org/10.1016/C2009-0-01890-X

Oquendo, B., Lafuente-Lafuente, C., Belmin, J., 2021. Maladie de Parkinson à début tardif. NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie 21, 194–201. https://doi.org/10.1016/j.npg.2020.10.005

Organisation mondiale de la Santé, 2020. Rapport mondial sur la vision. Organisation mondiale de la Santé, Genève.

Pajares, M., I. Rojo, A., Manda, G., Boscá, L., Cuadrado, A., 2020a. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. Cells 9, 1687. https://doi.org/10.3390/cells9071687

Pajares, M., I. Rojo, A., Manda, G., Boscá, L., Cuadrado, A., 2020b. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. Cells 9, 1687. https://doi.org/10.3390/cells9071687

Ploder, M., Neurauter, G., Spittler, A., Schroecksnadel, K., Roth, E., Fuchs, D., 2008. Serum phenylalanine in patients post trauma and with sepsis correlate to neopterin concentrations. Amino Acids 35, 303–307. https://doi.org/10.1007/s00726-007-0625-x

Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C.M., Halliday, G.M., Brundin, P., Volkmann, J., Schrag, A.-E., Lang, A.E., 2017. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers 3, 17013. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13

Rosen, B., Kurtishi, A., Vazquez-Jimenez, G.R., Møller, S.G., 2021. The Intersection of Parkinson's Disease, Viral Infections, and COVID-19. Mol Neurobiol 58, 4477–4486. https://doi.org/10.1007/s12035-021-02408-8

Sääksjärvi, K., Knekt, P., Männistö, S., Lyytinen, J., Jääskeläinen, T., Kanerva, N., Heliövaara, M., 2014. Reduced risk of Parkinson's disease associated with lower body mass index and heavy leisure-time physical activity. Eur J Epidemiol 29, 285–292. https://doi.org/10.1007/s10654-014-9887-2

Sellbach, A.N., Boyle, R.S., Silburn, P.A., Mellick, G.D., 2006. Parkinson's disease and family history. Parkinsonism & Related Disorders 12, 399–409. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.03.002

Shahnawaz, M., Mukherjee, A., Pritzkow, S., Mendez, N., Rabadia, P., Liu, X., Hu, B., Schmeichel, A., Singer, W., Wu, G., Tsai, A.-L., Shirani, H., Nilsson, K.P.R., Low, P.A., Soto, C., 2020. Discriminating α-synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy. Nature 578, 273–277. https://doi.org/10.1038/s41586-020-1984-7

Shen, X., Yang, H., Wu, Y., Zhang, D., Jiang, H., 2017. Meta-analysis: Association of Helicobacter pylori infection with Parkinson's diseases. Helicobacter 22, e12398. https://doi.org/10.1111/hel.12398

Si, X.-L., Fang, Y.-J., Li, L.-F., Gu, L.-Y., Yin, X.-Z., Jun-Tian, Yan, Y.-P., Pu, J.-L., Zhang, B.-R., 2021. From inflammasome to Parkinson's disease: Does the NLRP3 inflammasome facilitate exosome secretion and exosomal alpha-synuclein transmission in Parkinson's disease? Experimental Neurology 336, 113525. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113525

SOFMA, Defebvre, L., Vérin, M., 2020. La maladie de Parkinson. Elsevier Health Sciences.

Stevens, A., Lowe, J., 1997. Anatomie pathologique générale et spéciale. De Boeck, Paris; Bruxelles.

Tanner, C.M., 1992. Epidemiology of Parkinson's Disease. Neurologic Clinics 10, 317–329. https://doi.org/10.1016/S0733-8619(18)30212-3

Tanner, C.M., Goldman, S.M., 1996. EPIDEMIOLOGY OF PARKINSON'S DISEASE 19.

Tian, J., Dai, S.-B., Jiang, S.-S., Yang, W.-Y., Yan, Y.-Q., Lin, Z.-H., Dong, J.-X., Liu, Y., Zheng, R., Chen, Y., Zhang, B.-R., Pu, J.-L., 2022. Specific immune status in Parkinson's disease at different ages of onset. npj Parkinsons Dis. 8, 5. https://doi.org/10.1038/s41531-021-00271-x

Tysnes, O.-B., Storstein, A., 2017. Epidemiology of Parkinson's disease. J Neural Transm 124, 901–905. https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y

Wang, Q., Liu, Y., Zhou, J., 2015. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. Transl Neurodegener 4, 19. https://doi.org/10.1186/s40035-015-0042-0

Wang, X., Chi, J., Huang, D., Ding, L., Zhao, X., Jiang, L., Yu, Y., Gao, F., 2020. α-synuclein promotes progression of Parkinson's disease by upregulating autophagy signaling pathway to activate NLRP3 inflammasome. Experimental and Therapeutic Medicine 19, 931–938. https://doi.org/10.3892/etm.2019.8297

Wider, C., Wszolek, Z.K., Ghika, J., Bogousslavsky, J., Vingerhoets, F., n.d. Génétique et maladie de Parkinson. SCHWEIZER ARCHIV FÜR NEUROLOGIE UND PSYCHIATRIE 9.

Declaration of Helsinki 2004 – WMA – The World Medical Association [WWW Document], n.d. URL https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/doh-oct2004/ (accessed 6.3.22).

Ascherio, A., Schwarzschild, M.A., 2016. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. The Lancet Neurology 15, 1257–1272. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7

Benmahdjoub, M., Kesraoui, S., Bouchetara, S., Bouamra, A., Arezki, M., 2022. Aspects épidémiologiques de la maladie de Parkinson précoce en Algérie. Revue Neurologique, Journées de Neurologie de langue française 2022 178, S14. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.02.150

Bianchi, A.-J., Guépet-Sordet, H., Manckoundia, P., 2015. Modifications de l'olfaction au cours du vieillissement et de certaines pathologies neurodégénératives : mise au point. La Revue de Médecine Interne 36, 31–37. https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.09.008

De Virgilio, A., Greco, A., Fabbrini, G., Inghilleri, M., Rizzo, M.I., Gallo, A., Conte, M., Rosato, C., Ciniglio Appiani, M., de Vincentiis, M., 2016. Parkinson's disease: Autoimmunity and neuroinflammation. Autoimmunity Reviews 15, 1005–1011. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.022

Desport, J.-C., Couratier, P., 2002. Stress oxydant et maladies neurodégénératives Oxydative stress in neurodegenerative diseases. Nutrition clinique et métabolisme 7.

Dorsey, E.R., Constantinescu, R., Thompson, J.P., Biglan, K.M., Holloway, R.G., Kieburtz, K., Marshall, F.J., Ravina, B.M., Schifitto, G., Siderowf, A., Tanner, C.M., 2007. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology 68, 384–386. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03

Duval, F., 2020. Vieillissement, modifications hormonales, et vulnérabilité psychique. NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie 20, 22–27. https://doi.org/10.1016/j.npg.2019.12.002

Fernstrom, J.D., Fernstrom, M.H., 2007. Tyrosine, Phenylalanine, and Catecholamine Synthesis and Function in the Brain. The Journal of Nutrition 137, 1539S-1547S. https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1539S

Granerus, A.-K., Jagenburg, R., Rodjer, S., Svanborg, A., 1971. Phenylalanine Absorption and Metabolism in Parkinsonian Patients. BMJ 4, 262–264. https://doi.org/10.1136/bmj.4.5782.262

Guillet-Pichon, V., Verny, C., 2016. Mitochondrie et maladies neurodégénératives. Pratique Neurologique - FMC 7, 117–122. https://doi.org/10.1016/j.praneu.2016.01.024

Hirayama, M., Tsunoda, M., Yamamoto, M., Tsuda, T., Ohno, K., n.d. Serum Tyrosine-to-Phenylalanine Ratio is Low in Parkinson's Disease 9.

Koerber, R., 1948. Contribution à l'étude de la répartition des groupes sanguins chez quelques races de l'Afrique occidentale française. Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris 9, 167–172. https://doi.org/10.3406/bmsap.1948.2837

Taxier, L.R., Gross, K.S., Frick, K.M., 2020. Oestradiol as a neuromodulator of learning and memory. Nat Rev Neurosci 21, 535–550. https://doi.org/10.1038/s41583-020-0362-7

PHÉNYLALANINE ET IMMUNO-PATHOGÉNÈSE DE LA MALADIE DE PARKINSON

ROUMILI Marwa & RASSOUL Mahfoud, MASTER II - IMMUNOLOGIE DES MALADIES INFECTIEUSES,
Université Yahia Farès, Médéa – 2022

RESUMÉ

Résumé

Introduction

Introduction : La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième maladie neurodégénérative la plus courante qui touche 2 à 3 % de la population âgée de ≥ 65 ans (Poewe et al., 2017). Elle est provoquée par une neuro-inflammation chronique se caractérisant principalement par la perte de neurones dopaminergiques, et de troubles neuropsychiatriques et cognitifs, liés à une perturbation du métabolisme des acides aminés et de neurotransmetteurs (Figura et al., 2018; Latif et al., 2021).

Objectifs

Objectifs : L'objectif de ce travail de master est d'étudier qualitativement et quantitativement l'acide aminé, phénylalanine chez les patients adultes atteints de la maladie de Parkinson comparés aux témoins sains.

But : Évaluer le profil sérique de concentration en la phénylalanine contre la progression de la maladie de Parkinson.

Matériels et méthodes

Matériels et méthodes : Une chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des sérums sanguins prélevés chez vingt 20 patients [(5 Femmes et 15 hommes) de moyenne d'âge (57,8 ± 0,8)], atteints de la maladie de parkinson et 20 témoins sains contrôles [(5 Femmes et 15 hommes) de moyenne d'âge 58,5 ± 0,9)], matchés pour le sexe et l'âge (population homogène, p=0.03, p<0.05). Les échantillons sanguins sélectionnés pour cette étude ont été recueillis au niveau de plusieurs laboratoires privés du centre algérien (Alger – Blida – Médéa – Djelfa).

Résultats

Résultats: Les chromatogrammes représentant les bandes de migration des composés sériques en phénylalanine montrent bien, qualitativement, la présence de cet acide aminé à des taux différents chez les patients atteints de la MP comparés aux contrôles sains. Les taux sériques de phénylalanine, sont plus élevés chez les patients comparés aux témoins ; Nonobstant, la moyenne des concentrations obtenue ne présente pas de différence significative ente les deux populations comparées (p=0,117 ; p>0.05). Ceci reflète la retenue de l'hypothèse nulle, H0 où les concentrations de PHE sont comparables chez les deux populations étudiées.

Conclusion

Conclusion: Nous concluons que le les concentrations sériques de l'acide aminé Phénylalanine chez les patients atteints de la MP sont proches de ceux des témoins, et ce malgré la présence avérée une neuroinflammation chronique due à la pathologie.

Mots clés

Mots clés : Phenylalanine, Maladie de Parkinson , Acides amines, Chromatographie sur couche mince (CCM), Immunométabolisme cellulaire.

ABSTRACT

Summary

Introduction

Introduction: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease affecting 2-3% of the population aged ≥ 65 years (Poewe et al., 2017). It is caused by chronic neuroinflammation characterized mainly by the loss of dopaminergic neurons, and neuropsychiatric and cognitive disorders, linked to a disturbance in the metabolism of amino acids and neurotransmitters (Figura et al., 2018; Latif et al. , 2021).

Objectives

Objectives: The objective of this master's thesis is to qualitatively and quantitatively study the amino acid, phenylalanine in adult patients with Parkinson's disease compared to healthy controls.

Materials and methods

Purpose: To assess the serum phenylalanine concentration profile against the progression of Parkinson's disease.

Materials and Methods: Thin layer chromatography (TLC) was performed on blood sera taken from twenty patients [(5 women and 15 men) of mean age (57.8 ± 0.8)], suffering from Parkinson's disease and 20 healthy controls [(5 women and 15 men) with an average age of 58.5 ± 0.9], matched for sex and age (homogeneous population, p=0.03, p< 0.05). The blood samples selected for this study were collected at several private laboratories in the Algerian center (Algiers – Blida – Médéa – Djelfa).

Results

Results: The chromatograms representing the migration bands of serum compounds into phenylalanine clearly show, qualitatively, the presence of this amino acid at different levels in patients with PD compared to healthy controls. Serum phenylalanine levels are higher in patients compared to controls; Notwithstanding, the average of the concentrations obtained does not show any significant difference between the two populations compared (p=0.117; p>0.05). This reflects the retention of the null hypothesis, H0 where PHE concentrations are comparable in the two populations studied.

Conclusion

Conclusion: We conclude that the serum concentrations of the amino acid Phenylalanine in patients with PD are close to those of controls, despite the proven presence of chronic neuroinflammation due to the pathology.

Keywords

Keywords: Phenylalanine, Parkinson's disease, Amino acids, Thin layer chromatography (TLC), Cellular immunometabolism.

ملخص

ملخص

مقدمة: مرض باركنسون (PD) هو ثاني أكثر الأمراض التنكسية العصبية شيوعًا التي تصيب 2-3٪ من السكان الذين تبلغ أعمارهم 65 عامًا. (Poewe et al., 2017) .(وهو ناتج عن التهاب عصبي مزمن يتميز بشكل أساسي بفقدان الخلايا العصبية الدوبامينية، والاضطرابات العصبية والنفسية والمعرفية، المرتبطة باضطراب استقلاب الأحماض الأمينية والناقلات العصبية. (Figura et al., 2018; Latif et al., 2021).

الأهداف: الهدف من عمل هذا الماجستير هو دراسة الحمض الأميني وفينيل ألانين نوعيًا وكميًا في المرضى البالغين المصابين بمرض باركنسون مقارنة بالضوابط الصحية (الشهود) .

الغرض: تقييم ملف تركيز مصل الفينيل ألانين ضد تطور مرض باركنسون.

المواد والطرق: تم إجراء كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) على أمصال الدم التي تم جمعها من 20 مريضًا [(5 نساء و 15 رجلاً) من متوسط العمر (57.8 0.8)]، مع مرض باركنسون و 20 ضابطًا صحيًا [(5 نساء و 15 رجلاً) يعني العمر 58.5 0.9)]، مطابقة للجنس والعمر (مجموعة سكانية متجانسة تم جمع عينات الدم المختارة لهذه الدراسة في عدة مختبرات خاصة في الوسط الجزائري (الجزائر العاصمة - البليدة - المدية - الجلفة)

النتائج: يظهر الكروماتوغرام الذي يمثل نقاط هجرة مركبات مصل الفينيل ألانين جيدًا، من الناحية النوعية، وجود هذا الحمض الأميني بمعدلات مختلفة في المرضى الذين يعانون من PM مقارنة بالضوابط الصحية. إن مستويات فينيل ألانين في المصل أعلى عند المرضى مقارنة بالشهود؛ ومع ذلك، فإن متوسط التركيزات التي تم الحصول عليها لا يظهر أي فرق كبير بين المجموعتين مقارنة (p = 0.117 ؛ .(p > 0.05 هذا يعكس قبول الفرضية ، H0حيث تكون تركيزات الفينيل الأنين قابلة للمقارنة .

الكلمات المفتاحية: فينيل ألانين، مرض باركنسون، الأحماض الأمينية، كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة(TLC) ، استقلاب المناعة الخلوي.
