

TLEMCEM

N° d'ordre :



UNIVERSITE DE TLEMCEM- ABOU-BEKR BELKAID



FACULTE SNV/STU- DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie

Mémoire

**Présenté pour obtenir le grade
DE MASTER EN IMMUNOLOGIE**

Par

BENSMINE DJIHANE

Soutenu le 29 juin 2022

Intitulé :

COUPLE C3-hsCRPDANS LA MALADIE DE PARKINSON

Sous la direction du Professeur ARIBI Mourad

JURY:

Président	SMAHI Mohammed Chemseddine	Professeur
Encadreur	ARIBI Mourad	Professeur
Examinatrice	MILIANI Maroua	MCB

Résumé

Introduction : La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième maladie neurologique la plus répandue dans le monde. Elle touche environ 1 % des personnes âgées. L'un des facteurs les plus essentiels de sa pathogenèse est l'inflammation.

Les marqueurs inflammatoires comme la hsCRP et le C3 sont utilisés en milieu clinique comme biomarqueurs pour diverses pathologies.

Objectif : Déterminer l'état inflammatoire dans le cadre d'une étude clinico-immunologique, *in vitro* sur le profil électrophorétique et les dosages immunologiques lors de la maladie de Parkinson.

But : Montrer le statut inflammatoire exprimé chez les patients atteints de la maladie de Parkinson qui pourrait être exprimé de manière différentielle chez les témoins.

Matériel et méthodes : notre étude consiste à réaliser des dosages immunologiques de la hsCRP et l'électrophorèse des protéines sériques sur des échantillons de sang provenant de 20 patients et de 20 témoins.

Résultats : Les taux des variables dosées, de la hsCRP, du complément C3 et de l'albumine étaient non significativement élevés dans le groupe témoin par rapport aux patients atteints de la MP.

Conclusion : il n'y a pas d'augmentation des marqueurs inflammatoires chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, on lie ces résultats à l'absence de phénomène d'inflammation chez ces patients.

Mots clés : CRP, C3, hsCRP, immunité innée, Inflammation, Maladie de Parkinson.

Abstract

Introduction: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurological disease in the world. It affects approximately 1% of the elderly people. One of the most critical factors in its pathogenesis is inflammation.

Inflammatory markers such as hsCRP and C3 are used in clinical practice as biomarkers for various diseases.

Objective: To determine the inflammatory state in a clinico-immunological study, *in vitro* of the electrophoretic profile and immunological assays in Parkinson's disease.

Aim: To show the inflammatory status expressed in patients with Parkinson's disease that might be differentially expressed in controls.

Material and Methods:our study consists of performing immunoassays for hsCRP and serum protein electrophoresis on blood samples from 20 patients and 20 controls.

Results:The levels of the measured variables, hsCRP, C3 complement, and albumin were nonsignificantly elevated in the control group compared with PD patients.

Conclusion:there is no increase in inflammatory markers in patients with Parkinson's disease; we link these results to the absence of inflammation process in these patients.

Key words: CRP, C3,hsCRP,innate immunity, Inflammation, Parkinson's disease.

Avant-propos

Dans le cadre de la soutenance de mon projet de Master immunologie, je tiens à exprimer ma gratitude à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Je tiens à remercier mon Professeur Monsieur Mourad ARIBI, chef du laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie, et mon encadreur, pour m'avoir permis de diriger ce travail de mémoire et pour m'avoir accueilli dans son laboratoire. Ainsi que pour toutes les connaissances et les conseils qu'il nous a transmis.

J'exprime ma sincère reconnaissance à toute l'équipe de formation d'immunologie, à mes collègues avec qui j'ai travaillé ces derniers mois particulièrement à ma collègue Farah BILLAMI.

Je tiens à remercier également Mme Rabia MESSALI, Dr Chahrazed ELMEZOUAR, et Mme Farah DJELTI pour leur aide précieuse, et leur soutien.

J'exprime aussi ma sincère gratitude à mes enseignants pour leur soutien et leurs conseils durant les deux ans d'étude en master particulièrement à Mme Maroua MILIANI, et Mme Wafa NOUARI.

Je dédie ce modeste travail à:

Mes chers parents, qui m'ont constamment soutenu tout au long de mes études ; sans eux, je ne serais jamais arrivé où j'en suis.

Ma grand-mère et mes chères sœurs Bouchra et Maroua qui m'ont encouragé et aidé moralement.

Tous ceux qui, d'une façon ou d'une autre, m'ont aidé à réaliser cet objectif.

TABLES DE MATIERES

Résumé	I
Abstract.....	II
ملخص.....	III
Avant-propos.....	IV
TABLES DE MATIERES.....	V
LISTE DES FIGURES.....	VII
LISTE DES ABREVIATIONS.....	IIX
Introduction	
Chapitre 1. Revue de littérature.....	1
1. Maladie de parkinson	1
1.1. Définition	1
1.2. Epidémiologie	1
1.3. Anatomie clinique de la MP.....	1
1.1. Physiopathologie.....	3
1.5. Biomarqueurs de la maladie de Parkinson	5
1.5.1 Définition de biomarqueurs.....	5
1.5.2 Biomarqueurs cliniques	5
1.1.2.1. Signes moteurs de la MP	5
1.5.2.2. Signes non-moteurs de la MP	6
1.5.3. Biomarqueurs biochimiques.....	6
1.5.3.1 Les fluides corporels et les tissus	6
1.5.3.2 Génétique	7
1.5.4 Biomarqueurs de neuro-imagerie.....	7
2. Profil immunitaire de la maladie de Parkinson.....	8
2.1. Système immunitaire privilégié dans le SNC	8
2.2. Réponses innées et adaptatives dans le SNC.....	8
2.3. Réponses innées et adaptatives dans la MP	9
2.4. Statut inflammatoire innée de la maladie de Parkinson	10
2.4.1. Principales protéines de l'inflammation	11
2.4.1.1. Complément C3	12
2.4.1.2. La CRP.....	13
2.4.1.3. La hsCRP.....	14
2.4.1.4. Albumine	14
Chapitre 2. Matériels et méthodes.....	15

1. Caractéristiques de l'échantillon	15
1.1. Questionnaires de l'enquête	16
1.2. Considérations éthiques	16
2. Analyse immunologique	16
2.1. Prélèvements sanguins et Préparation des échantillons.....	16
2.2. Dosage de la hCRP	17
2.3. Analyse statistique	18
3. Etude in vitro.....	19
3.1. Electrophorèse.....	19
3.1.1. Méthode utilisée	19
3.1.2. Objectif.....	19
3.1.3. Principe.....	19
3.1.4. Prélèvements sanguins et Préparation des échantillons	19
3.1.5. Matériel utilisé	20
3.1.6. Réactifs utilisées	20
3.1.7. Préparations	20
3.1.8. Migration	21
3.1.9. Coloration	22
3.1.10. Séchage.....	23
3.1.11. Lecture des bandes d'électrophorèse.....	24
3.3.12. Analyse statistique	25
Chapitre 3. Résultats et interprétations	26
3.1. Niveaux sériques de la hsCRP	26
3.2. Niveaux sériques du Complément C3.....	26
3.3. Niveaux sériques de l'albumine	27
Chapitre 4. Discussion.....	29
Chapitre 5. Conclusion et perspectives.....	30
Chapitre 6. Bibliographie	31
Annexe	37

LISTE DES FIGURES

Figure1.1 Anatomie des ganglions de la base

Figure1.2 La formation des corps de Lewy

Figure1.3 Physiopathologie générale de la maladie de Parkinson

Figure1.4 symptômes moteurs et non moteurs de la maladie de Parkinson

Figure1.5 Physiopathologie de la MP

Figure1.6 Immunité innée et adaptative dans la MP

Figure1.7 l'inflammation dans la maladie de Parkinson

Figure1.8 Les protéines majeures de l'inflammation

Figure2.1 Les tubes Héparines recueillis pour effectuer l'électrophorèse.

Figure2.2 L'automate utilisé pour l'analyse de la hsCRP

Figure2.3 Dosage de la hsCRP

Figure2.4 Kit d'application Super Z

Figure2.5 ApplicateurZ

Figure2.6 distribution d'échantillons

Figure2.7 cuve électrophorétique

Figure2.8 Cuve d'électrophorèse horizontale et le générateur de courant.

Figure2.9 Bacs de coloration

Figure2.10 coloration de la plaque par le rouge panceau

Figure2.11 plaque d'acétate de cellulose à huit protéinogramme

Figure2.12 Profil électrophorétique d'un patient obtenu après l'analyse de son protéinogramme par logiciel Image-J.

Figure 2.13 Profil électrophorétique d'un cas témoin obtenu après l'analyse de son protéinogramme par logiciel Image-J.

Figure 3.1 taux sériques de la hsCRP

Figure 3.2 taux sériques de complément C3

Figure 3.3taux sériques d'albumine

LISTE DES ABREVIATIONS

BHU : barrière hémato-encéphalique

CRP : la protéine réactive C

DAMPs: Damage AssociatedMolecular Pattern

GP : globuspallidus

GPe : segment extérieur du globuspallidus

GPi : segment interne du globuspallidus

HsCRP : la protéine réactive C haute sensibilité

LB : lewy body : corps de lewy

LCS : liquide cérébrospinal

MP : maladie de parkinson

PAMPs:pathogen-AssociatedMolecular Patterns

PRI : protéines de réponse inflammatoire

PRR: Pattern Recognition Receptors

SNC: system nerveux central

SNPC: substantianigra pars compacta

TLR: Toll-like recptor

UCH-L : l'ubiquitinecarboxy-terminale hydrolase

α -syn : α -synucléine

Introduction

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative qui touche 1% de la population âgée et qui est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Les principales caractéristiques de la pathologie de la MP comprennent des inclusions protéiques inter-neurales appelées corps de Lewy (LB) et une dégénérescence sélective des neurones dopaminergiques dans la substantia nigra pars compacta (SNPC). Rigidité, tremblements, bradykinésie, instabilité posturale, troubles du sommeil, modifications de la démarche, de l'odorat, de la mémoire et démence sont les symptômes cliniques les plus typiques.(Simon, Tanner, et Brundin 2020). La MP est causée par des facteurs génétiques et environnementaux, et récemment, le stress oxydatif, la dégradation des protéines médiée par le protéasome, et l'inflammation ont gagné en pertinence en tant que mécanismes majeurs du dysfonctionnement neuronal. (Ortiz et al. 2017)

L'inflammation est de plus en plus reconnue comme un facteur clé dans les maladies neurodégénératives du SNC telles que la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique et la maladie de Parkinson.(Perry 2012). À diverses phases des maladies neurodégénératives, des réponses immunitaires différentielles impliquant les systèmes immunitaires adaptatif et inné ont été documentées, et elles pourraient non seulement être à l'origine des processus pathologiques, mais aussi constituer des cibles thérapeutiques.(Chitnis et Weiner 2017)

L'activation du système du complément joue un rôle important dans la pathogenèse des maladies inflammatoires, maladies neurodégénératives et cérébrovasculaires.(Rus et al. 2006)

Le bio-marqueur de l'inflammation systémique le plus étudié est la protéine C-réactive (CRP), qui est une protéine de la phase aiguë modulée par les cytokines pro-inflammatoires (Gabay et Kushner 1999). Selon certaines études, des niveaux élevés de CRP sont fortement liés au processus inflammatoire. La CRP a également été liée à des troubles inflammatoires et neurologiques chroniques tels que les maladies cardiovasculaires, le diabète, les accidents vasculaires cérébraux et la maladie d'Alzheimer, ainsi que la maladie de Parkinson.(Luan et Yao 2018)

L'inflammation a généralement une traduction biologique. Certaines molécules plasmatiques connaissent une augmentation de leur taux plasmatique d'au moins 25% par rapport à leur taux normal : ce sont les protéines de la phase aiguë de l'inflammation.

Le profil protéique inflammatoire ciblé dans cette étude, incluant le dosage de la protéine C-réactive haute sensibilité (hsCRP), du complément C3 et de l'albumine, représente un outil biologique permettant au clinicien de gérer la réponse inflammatoire.

Chapitre 1. Revue de littérature

1. Maladie de parkinson

1.1. Définition

La maladie de Parkinson (MP) a été décrite pour la première fois par le Dr James Parkinson en 1817 comme une "paralysie tremblante". Il s'agit d'une maladie neurodégénérative chronique et progressive caractérisée par des manifestations motrices et non motrices.(Donaldson 2015)(Twelves, Perkins, et Counsell 2003)

Par ses effets dégénératifs progressifs sur le mouvement et la fonction musculaire, la maladie a un impact clinique considérable sur les patients, les familles et les soignants.(National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK) 2006). Bien que la présence de symptômes non moteurs suggère une perte neuronale dans les régions non dopaminergiques, la perte des neurones dopaminergiques du striatum est attribuée aux symptômes moteurs de la MP.(DeMaagd et Philip 2015)

1.2. Epidémiologie

La MP est la deuxième maladie neurodégénérative la plus courante après la maladie d'Alzheimer (Kalia et Lang 2015). , avec une prévalence d'environ 0,5 à 1 % chez les personnes âgées de 65 à 69 ans. Et de 1 à 3 % chez les personnes âgées de 80 ans et plus (Tanner et Goldman 1996)(Nussbaum et Ellis 2003). Avec le vieillissement de la population, la prévalence et l'incidence de la MP pourraient augmenter de plus de 30 % d'ici 2030 (Chen et al. 2001), ce qui entraînera des conséquences directes et indirectes sur l'ensemble de la société.

1.3. Anatomie clinique de la MP

La maladie de Parkinson est considérée comme un trouble prédominant des ganglions de la base.Les ganglions de la base sont un groupe de noyaux situés dans la base du cerveau antérieur.Leur système de communication complexe leur permet de participer à un large éventail d'opérations, notamment le contrôle moteur automatique et volontaire, l'apprentissage procédural des comportements de routine et les fonctions émotionnelles. Les connexions avec d'autres zones corticales assurent la bonne coordination du contrôle des mouvements et du comportement moteur.(Obeso et al. 2008)

Le striatum est le plus grand complexe nucléaire des ganglions de la base, composé du caudé et du putamen. Le striatum reçoit des signaux excitants du cortex cérébral, ainsi que

des signaux inhibiteurs et excitants des cellules dopaminergiques de la substantianigra pars compacta (SNPC).Les neurones de projection épineux reçoivent ces entrées corticales et nigrales, qui sont deux types :

Ceux qui se projettent directement vers le GPi (segment interne du globuspallidus), le principal emplacement de sortie des ganglions de la base. Lorsque les taux d'excitation du cortex moteur augmentent, cette voie accroît la stimulation excitatrice du thalamus vers le cortex, ce qui "augmente" l'action du système moteur.

Ceux qui se projettent vers le segment extérieur du globuspallidus (GPe), formant un conduit indirect vers le GPi via le noyau sous thalamique. Cette voie indirecte a pour effet d'atténuer l'activité motrice dans le cortex.(Obeso et al. 2008)

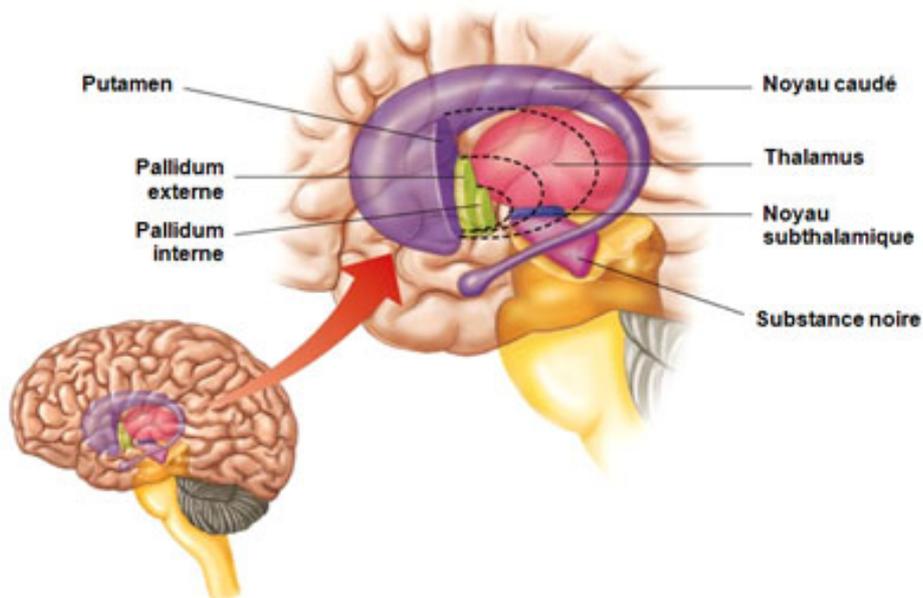


Figure1.1 Anatomie des ganglions de la base

Figure adaptée d'Institut des neurosciences cliniques de Rennes

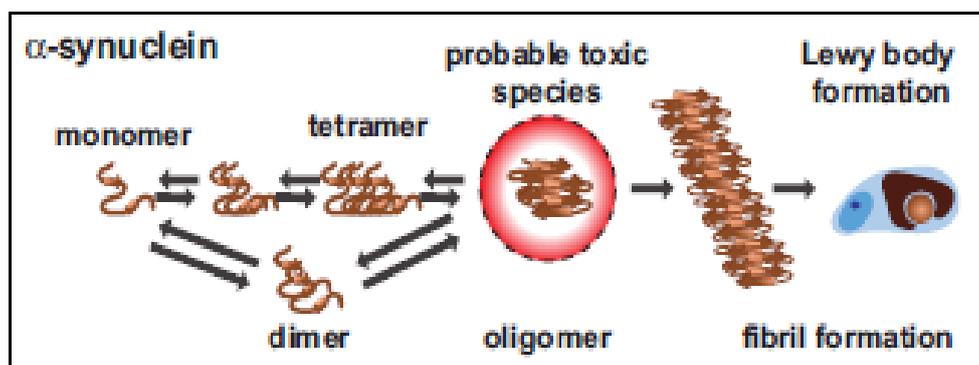
1.1. Physiopathologie

Les caractéristiques neuropathologiques de la MP sont la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans le SN, et les agrégats protéiques intra-neuronaux appelés corps de Lewy et neurites de Lewy. (Poewe et al. 2017)

Les symptômes classiques de la MP (bradykinésie, tremblement au repos, rigidité de la roulette et instabilité posturale) ne se manifestent que lorsque 70 à 90% des neurones dopaminergiques ont été perdus dans La substance noire (substantianigra) ou lorsque 50% des synapses du système nigrostriatal sont supprimés.(Ortiz et al. 2017)

En outre, la présence de corps de Lewy et de neurites dystrophiques est associée à la neurodégénérescence et constitue une caractéristique pathologique distinctive de la MP. Les corps de Lewy sont constitués d'inclusions éosinophiles arrondies qui contiennent un centre d' α -synucléine agrégée.(Ibáñez et al. 2004)

L' α -synucléineest une petite protéine qui se trouve dans les neurones au niveau des vésicules synaptiques, dans les terminaisons présynaptiques(Patel et Bordoni 2022). Elle est fortement liée à l'étiologie de la MP. L'expression du mutant α -synproduit l'accumulation de protéines aberrantes qui provoquent une toxicité neuronale sévère.(Polymeropoulos et al. 1997)



Figures 1.2 La formation des corps de Lewy

Figure adaptée de(Huang et Halliday 2012)

Cependant, la MP n'est pas toujours due aux corps de Lewy. Il existe également des mutations qui affectent d'autres protéines telles que la Parkin. Bien que seulement 10% des patients présentent une MP familiale dans laquelle un dysfonctionnement génétique défini est identifié, ce groupe de patients nous a permis d'étudier les facteurs de risque spécifiques

associés à la maladie. Des mutations dans trois gènes : l' α -synucléine, la parkin (une ubiquitine E3 ligase impliquée dans la dégradation des protéines) et le DJ-1 (qui inhibe l'agrégation de l' α -synucléine via son activité chaperonne et protège ainsi les neurones contre le stress oxydatif) sont associées à une MP précoce.(Lücking et al. 2000)(Olzmann et al. 2004)

Des mutations du gène de l'ubiquitinecarboxy-terminale hydrolase (UCH-L1) ont été associées au développement de la maladie de Parkinson. La protéine UCH-L1 a une activité hydrolase qui protège les neurones contre la dégénérescence, mais elle a aussi une activité ligase qui pourrait être néfaste.(Liu et al. 2002)

Les voies pathogéniques ont été plus difficiles à comprendre chez les patients sans héritage génétique clair, et une série de facteurs, dont les contaminants environnementaux, le stress oxydatif et le dysfonctionnement mitochondrial, ont été impliqués.(Simon, Tanner, et Brundin 2020)

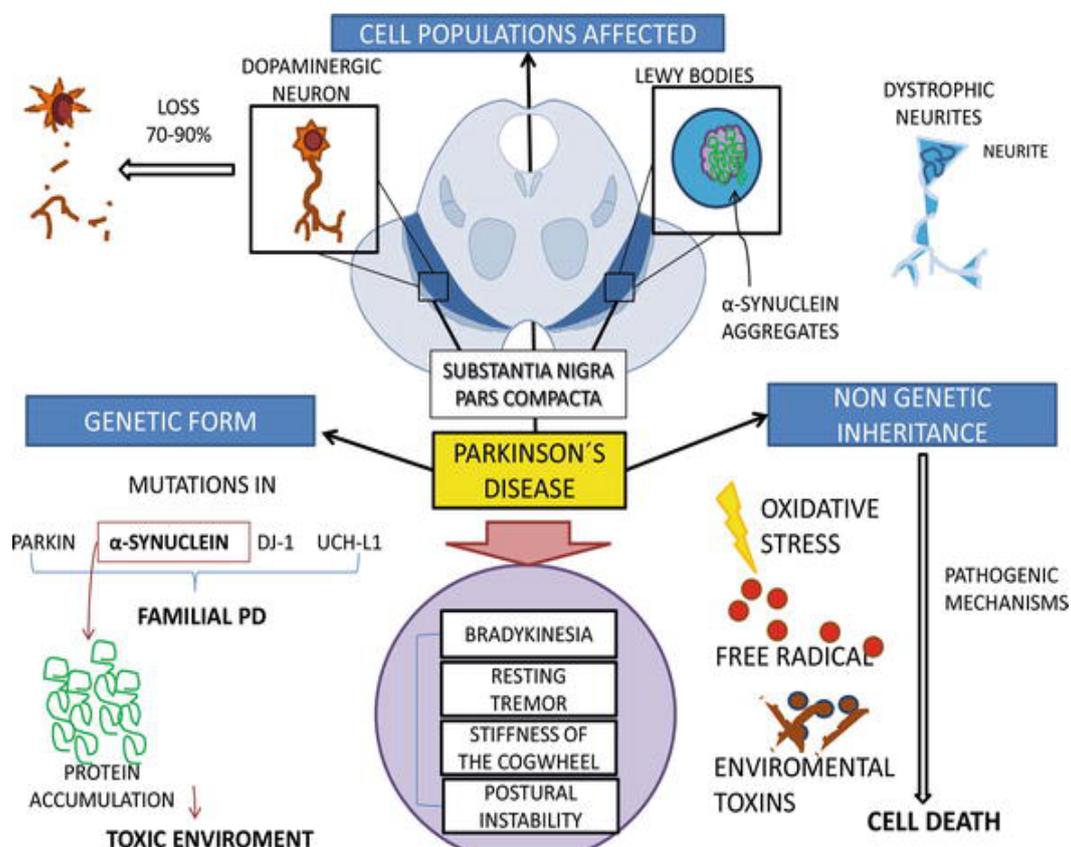


Figure1.3 Physiopathologie générale de la maladie de Parkinson(Ortiz et al. 2017)

Quatre causes possibles sont impliquées dans la perte neuronale :

- (1) la production excessive de radicaux libres
- (2) les toxines environnementales,

(3) le vieillissement prématuré des neurones,

(4) les facteurs héréditaires (Génétiques)

L'activité du protéasome dans le SNC est réduite chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Une diminution de la fonction du protéasome peut altérer de nombreuses activités biologiques qui dépendent d'une dégradation correcte des protéines.

En outre, une diminution de la dégradation de la protofibrillaire-synucléine peut être directement néfaste, car elle peut perturber l'homéostasie de la dopamine et augmenter le stress oxydatif.(McNaught et al. 2003)

1.5. Biomarqueurs de la maladie de Parkinson

1.5.1 Définition de biomarqueurs

Les biomarqueurs (marqueurs biologiques) sont définis comme "un indicateur mesurable d'un certain état ou condition biologique qui est mesuré et évalué objectivement pour examiner les processus biologiques normaux, les processus pathogènes ou les réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique", selon : (« Biomarkers and Surrogate Endpoints: Preferred Definitions and Conceptual Framework » 2001)

Les biomarqueurs peuvent être utilisés comme outil de diagnostic, de classification des maladies, pour prédire et suivre la réponse clinique à un traitement. Ils peuvent avoir des caractéristiques moléculaires, histologiques, radiographiques ou physiologiques.(FDA-NIH Biomarker Working Group 2016)

En fonction de leurs caractéristiques, les biomarqueurs de la maladie de Parkinson (MP) peuvent être classés en trois grandes catégories : Clinique/ Biochimique/ Neuro-imagerie.

1.5.2 Biomarqueurs cliniques

1.1.2.1. Signes moteurs de la MP

Les tremblements au repos, la bradykinésie ou l'akinésie, la rigidité musculaire et l'instabilité posturale sont tous des signes caractéristiques de la maladie de Parkinson (Morgan, Mehta, et Sethi 2010). Parmi toutes ces manifestations, la bradykinésie est la plus étroitement liée à la perte de neurones dopaminergiques dans le système nigrostriatal. (Delenclos et al. 2016)

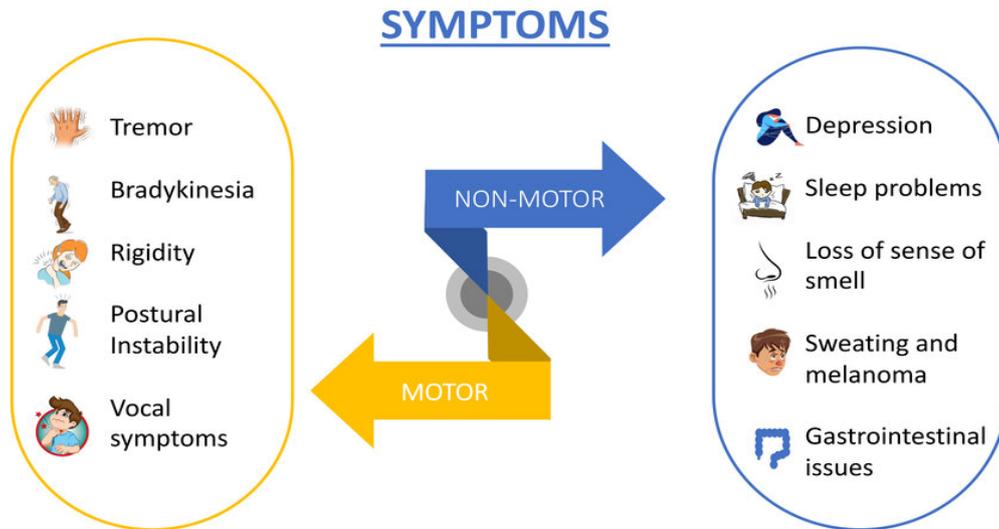


Figure 1.4 symptômes moteurs et non moteurs de la maladie de Parkinson

(Sharma et al. 2021)

1.5.2.2. Signes non-moteurs de la MP

Il s'agit notamment de l'hyposmie ou de l'anosmie (qui se manifeste très rapidement au cours de la maladie) et de la constipation (qui n'est pas spécifique de la MP, mais sa présence, accompagnée de la perte de l'olfaction et d'autres symptômes non moteurs comme les problèmes de sommeil, la dépression, l'anxiété, les troubles de la déglutition et amaigrissement, peut conduire à un diagnostic plus éclairé de la MP).(Morgan, Mehta, et Sethi 2010)

1.5.3. Biomarqueurs biochimiques

1.5.3.1 Les fluides corporels et les tissus

L'alpha-synucléine : Elle peut être détectée dans le sang, le liquide cébrospinal (LCS), la salive, les urines, ainsi que dans le tractus gastro-intestinal.(Delenclos et al. 2016)

Le stress oxydatif : La MP est une maladie neurodégénérative, donc des symptômes de stress oxydatif peuvent être trouvés dans le SNC. La présence de 8-hydroxydéoxyguanosine (8-OHdG), de nitrotyrosine et d'espèces réactives de l'oxygène peut être utilisée pour le détecter.(Morgan, Mehta, et Sethi 2010)

L'acide urique : C'est un antioxydant potentiel ou un piègeur de radicaux libres. Dans des modèles animaux, on a constaté qu'il empêchait la mort cellulaire des neurones dopaminergiques. Les niveaux d'acide urique sont significativement plus faibles dans la substance noire des personnes atteintes de la MP.(Schlesinger et Schlesinger 2008)

1.5.3.2 Génétique

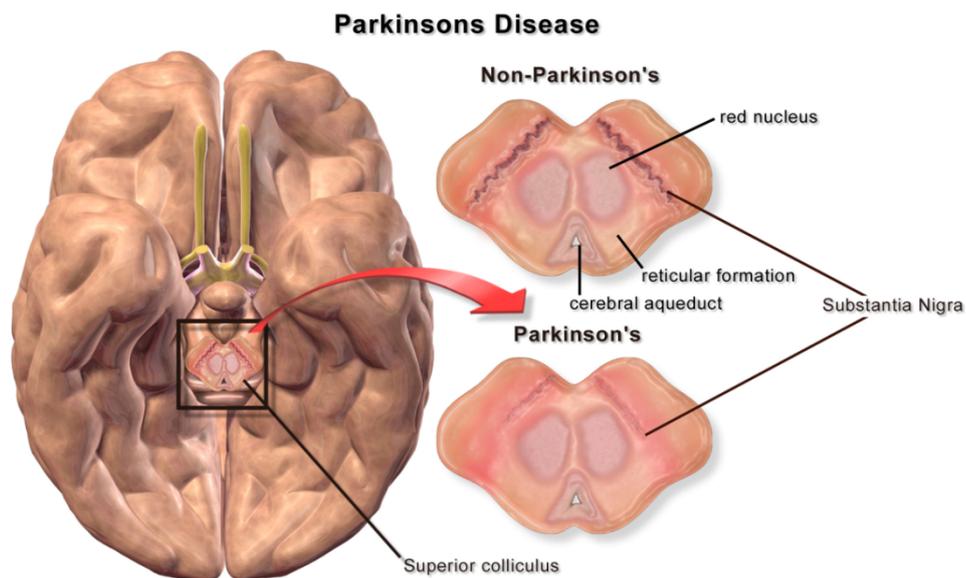
Parkin : une ubiquitine ligase E3 contenant un domaine RING, impliquée dans la dégradation des protéines dépendante du protéasome.(Yoshii et al. 2011)

Leucine-richrepeat kinase 2 (LRRK2) : On l'observe dans la variante autosomique dominante de la MP, qui est la plus fréquente chez les Caucasiens, mais elle a également été détectée dans une section relativement plus réduite de Juifs ashkénariens et d'Arabes d'Afrique du Nord.(Lesage et Brice 2009)

Glucocérébrosidase : Elle a été fortement associée à l'apparition de la MP(Sidransky et al. 2009)

1.5.4 Biomarqueurs de neuro-imagerie

La perte de neurones dopaminergiques est le changement morphologique le plus important dans le cerveau de la MP



Figures1.5 Physiopathologie de la MP

Imagerie par radiotracteur : Un scanner du système nigrostriatal peut être utilisé pour détecter les signes de parkinsonisme. Cependant, elle est très coûteuse et non spécifique de la MP.(Jennings et al. 2004)

Échographie transcrânienne : Elle peut révéler une substance noire hyperéchogène qui est corrélée à une teneur en fer significativement plus élevée. Cette technique d'imagerie nécessite une grande compétence technique pour détecter les changements précités et il s'agit d'une technique coûteuse. (Berg et al. 2005)

Imagerie par résonance magnétique (IRM) : elle peut montrer des changements dans l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) de la section caudale de la substance noire. Cette technique est également très coûteuse.(Vaillancourt et al. 2009)

2. Profil immunitaire de la maladie de Parkinson

Le fonctionnement anormal du système immunitaire a également été considéré comme un facteur clé de la susceptibilité à la MP et de sa progression, ce domaine de recherche a fait l'objet d'une grande attention au cours de la dernière décennie. Les modifications immunologiques ont été difficiles à discerner, bien que le rôle du système immunitaire dans la MP soit validé par de nombreuses séries de preuves cliniques et pré-cliniques indépendantes.(Chao, Wong, et Tan 2014) Cette discipline émergente offre la possibilité de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouvelles stratégies pour ralentir ou inverser les mécanismes de la neurodégénérescence.(Jankovic 2019)

2.1.Système immunitaire privilégié dans le SNC

Le SNC a développé des mécanismes pour limiter l'infiltration des éléments immunitaires ainsi que l'apparition d'une activation immunologique dans le tissu lui-même. Ce phénomène de "privilège immunitaire" a été découvert au milieu du 20e siècle par Sir Peter Medawar, qui a partagé le prix Nobel avec Sir Frank Macfarlane Burnet en 1960 pour la découverte de la tolérance immunologique acquise.

Le concept de "privilège immunitaire", inventé par Medawar, a conduit à l'hypothèse selon laquelle les réponses immunologiques sont soigneusement régulées dans le cerveau. La barrière hémato-encéphalique (BHE), est conçue pour limiter l'entrée de solutés et d'ions dans le SNC, est partiellement responsable du privilège immunitaire dans le SNC.(Carson et al. 2006)

2.2.Réponses innées et adaptatives dans le SNC

Malgré un milieu immunitaire privilégié, on sait que le SNC subit des réponses inflammatoires innées et adaptatives. L'activation du système immunitaire inné est une première ligne de défense essentielle pour opsoniser et éliminer les cellules apoptotiques.

En outre, les réponses immunitaires innées recrutent les cellules immunitaires adaptatives en sécrétant différentes cytokines et chimiokines qui activent les molécules d'adhésion sur la BHE et l'expression des molécules costimulatrices sur la microglie.(Amor et al. 2010)

Et par l'intermédiaire de récepteurs de reconnaissance de motifs conservés (PRRs), les cellules locales du SNC peuvent être déclenchées pour développer des réponses innées.

Parmi ces récepteurs, on trouve les récepteurs Toll-like(TLR)exprimés par les cellules microgliales, les astrocytes, les oligodendrocytes et les neurones, qui se fixent sur des motifs structuraux hautement conservés provenant soit d'agents pathogènes (motifs moléculaires associés aux pathogènes, ou PAMPs), soit de tissus endommagés ou stressés (motifs moléculaires associés à un danger, ou DAMP).(Bsibsi et al. 2002)

2.3. Réponses innées et adaptatives dans la MP

Les immunités innées et adaptatives sont toutes les deux supposées d'affecter la réponse cellulaire à la MP. Les deux produisent des cytokines facilitant l'activation microgliale. La signalisation de l'immunité innée est initiée par la liaison du PAMP avec les PRRs. Les phagocytes mononucléaires (cellules dendritiques,macrophages, microglies et monocytes), les cellules naturelles killer et les neutrophiles sont responsables du déclenchement de cette réponse.(Troncoso-Escudero et al. 2018)

En conséquence, l'immunité adaptative se développe. Lorsque les cellules immunitaires investissent le cerveau, des mécanismes immunologiques adaptatifs se déclenchent, les cellules B libèrent des IgG en réponse à des stimuli, et les cellules T CD4 s'activent, provoquant une dégénérescence neuronale sélective.

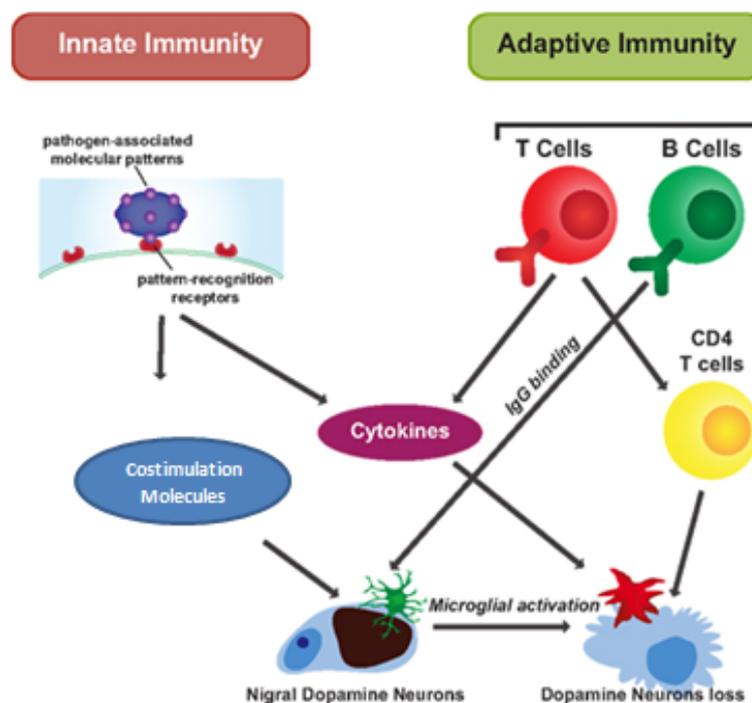


Figure 1.6 Immunité innée et adaptative dans la MP (Huang et Halliday 2012)

2.4. Statut inflammatoire innée de la maladie de Parkinson

L'immunité innée désigne les systèmes de défense non spécifiques qui se déclenchent dès qu'une particule ou un objet étranger, ou une infection microbienne, pénètre dans l'organisme. L'élimination du matériel étranger par phagocytose, le recrutement des cellules immunitaires sur le site de l'infection, la production de cytokines, l'activation de la cascade du complément et la présentation des antigènes pour l'activation de l'immunité adaptative font tous partie de ce système.(Joshi et Singh 2018)

L'activation des TLR participe à la neuroinflammation en activant des cascades de signalisation qui entraînent la sécrétion de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires et affectent la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.(Aravalli, Peterson, et Lokensgard 2007)

Des études récentes montrent qu'une inflammation excessive et une suractivation des cellules immunitaires pourraient être des facteurs importants dans l'apparition et la progression de cette pathologie.(Gao et al. 2011)

Les neurones dopaminergiques sont particulièrement exposés au stress oxydatif car le métabolisme de la dopamine génère un certain nombre de molécules potentiellement toxiques si elles ne sont pas correctement éliminées. La dopamine se comporte comme un radical libre générant des composés qui peuvent s'auto-oxyder à un pH physiologique en formant des espèces toxiques dopamine- Quinone, des radicaux super oxyde et du peroxyde d'hydrogène. Par conséquent, le métabolisme de la dopamine peut activer les cascades apoptotiques et la mort neuronale.(Gao et al. 2011)

Cet environnement toxique excessif et l'inflammation peuvent conduire à la neurodégénérescence et à la progression de la maladie.

L'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) est toxique à cause de la déplétion des antioxydants cellulaires, ce qui augmente la peroxydation des lipides membranaires, les dommages à l'ADN et l'altération du repliement des protéines.(Morrison et al. 2012)

En plus des dommages oxydatifs globaux, il existe des preuves que l'interaction entre α -synucléine et les métabolites de la dopamine contrôle la neurodégénérescence sélective des neurones dopaminergiques. Une réponse inflammatoire chronique provoquée par une agrégation anormale des protéines peut entraîner des altérations synaptiques et la mort des neurones.(Morrison et al. 2012)

En fait, la présence d'astrocytes et de microglie activée dans les biopsies cérébrales des patients atteints de la MP, en particulier à proximité des agrégats de protéines, indique la présence d'un processus inflammatoire chronique.

De plus, les substances générées par les neurones endommagés pourraient déclencher le développement de facteurs microgliaux neurotoxiques qui accélèrent la dégénérescence du système nerveux.(Watson et al. 2012)

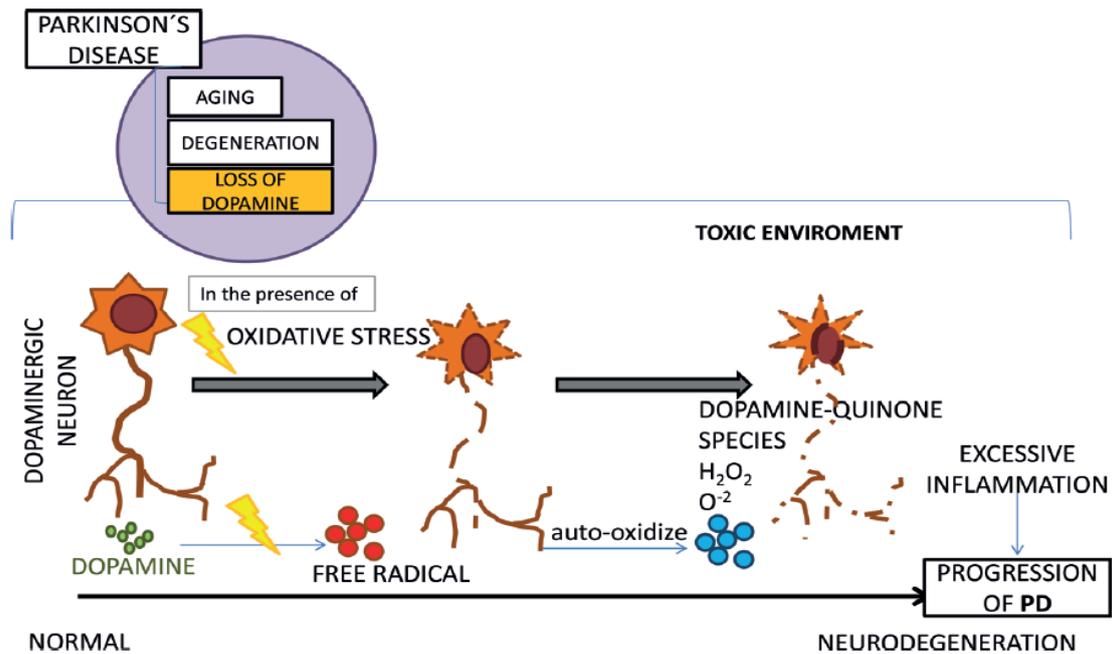


Figure 1.7 l'inflammation dans la maladie de Parkinson(Ortiz et al. 2017)

L'inflammation présente à la fois dans les lésions aiguës et les maladies neurodégénératives chroniques se produit en réponse à une altération du SNC, qui déclenche une réponse immunitaire innée activant les cellules gliales (astrocytes et microglie) et stimulant la libération de cytokines, de chimiokines, de prostaglandines, de protéines de la cascade du complément et de ROS. Une réponse inflammatoire excessive et incontrôlée peut également constituer une source supplémentaire d'atteinte à l'intégrité et à la fonction des neurones.(Ramesh, MacLean, et Philipp 2013)

2.4.1. Principales protéines de l'inflammation

L'inflammation a généralement une traduction biologique. Certaines molécules plasmatiques subissent une augmentation de leur taux plasmatique d'au moins 25% par rapport à leur taux normal : ce sont les protéines de la phase aiguë de l'inflammation.

Les protéines de réponse inflammatoire (PRI) jouent un rôle important dans la réponse de la phase aiguë de l'inflammation. Ces protéines sont biosynthétisées par le foie sous l'action de facteurs de transcription et de cytokines.

Les PRI peuvent être classées selon leurs fonctions en différentes catégories, bien qu'elles soient principalement impliquées dans le maintien de l'homéostasie.(R Engler 1993)

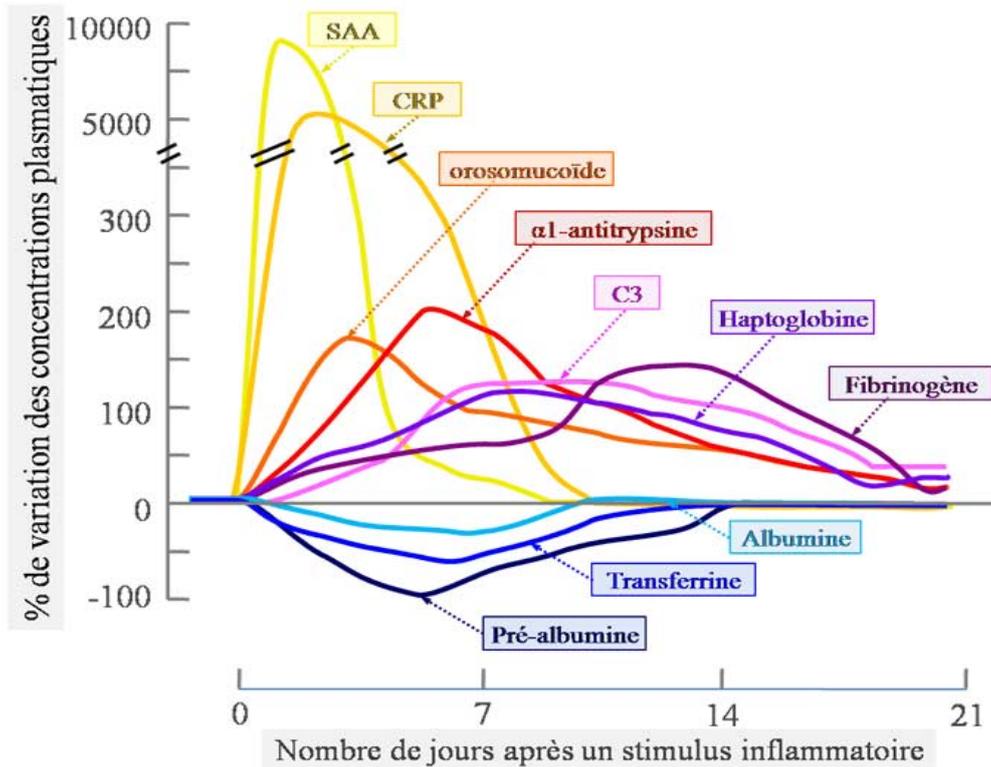


Figure 1.8 Les protéines majeures de l'inflammation. D'après(Gabay et Kushner 1999)

Le profil protéique inflammatoire ciblé dans cette étude, incluant la détermination de la protéine C-réactive haute sensibilité (hsCRP), du complément C3 et de l'albumine, représente un " outil biologique " permettant au clinicien de " gérer " la réponse inflammatoire.

2.4.1.1. Complément C3

L'activation du complément

Les compléments, qui jouent le rôle de PRR solubles dans l'activation du système immunitaire inné, sont constitués d'un grand nombre de protéines plasmatiques distinctes qui réagissent les unes avec les autres pour opsoniser les agents pathogènes et induire une série de réponses inflammatoires qui aident à lutter contre l'infection.(Rus et al. 2006)

Sur les surfaces pathogènes, le complément peut être déclenché par trois voies différentes (la voie classique, la voie des lectines, la voie alterne). Ces voies partent de différentes molécules, mais elles aboutissent toutes à la production du même ensemble de molécules effectrices. (Janeway, Jr 2001)

Rôles du complément C3

- Les C3 convertases sont formées lors des premiers événements d'activation du complément. Elles clivent le C3 pour générer de grandes quantités de C3b, la principale molécule effectrice du système du complément, et de C3a, un peptide médiateur de l'inflammation. (Sarma et Ward 2011)
- Les molécules C3b agissent comme des opsonines ; elles se lient de manière covalente à l'agent pathogène et le ciblent.
- C3a est une anaphylatoxine qui a un large spectre d'effets inflammatoires. Il attire des cellules comme les phagocytes (neutrophiles, monocytes) vers les zones de lésions ou d'inflammation en agissant comme chimioattractant. Elle provoque la contraction des muscles lisses et agit comme un vasodilatateur. Il provoque la libération d'histamine par les mastocytes et le déclenchement de bursts oxydatifs par les neutrophiles. Lors de la régénération du foie, il est lié à la production de la cytokine TNF. (Klos et al. 2009)

2.4.1.2. La CRP

La protéine C-réactive (CRP) est une protéine de phase aiguë produite par les hépatocytes en réponse aux cytokines pro-inflammatoires au cours des processus inflammatoires/infectieux. La CRP se présente sous des formes conformationnelles diverses, telles que la CRP pentamère native et la CRP monomère (mCRP). Elle peut se lier à des récepteurs et à des radeaux lipidiques distincts et présenter des qualités fonctionnelles différentes. (Luan et Yao 2018)

Des études ont également montré un lien entre la CRP et les maladies inflammatoires chroniques et neurodégénératives, telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète, les accidents vasculaires cérébraux, la maladie d'Alzheimer et la MP. (Luan et Yao 2018)

2.4.1.3. La hsCRP

La protéine C-réactive haute sensibilité (hsCRP) est un marqueur systémique incroyablement sensible de l'inflammation, de l'infection et des lésions tissulaires.L'augmentation des niveaux de hs-CRP est significativement liée aux réactions inflammatoires. (Song et al. 2009)

La hsCRP est positivement liée au risque de manifestations inflammatoires et cardiovasculaires, elle peut donc être utilisée comme outil de diagnostic.

Une limite à l'utilisation de la hsCRP comme biomarqueur inflammatoire est le fait qu'elle n'est produite par les hépatocytes que 4 à 6 heures après le stimulus, ce qui rend la détection de la pathologie assez difficile(Castro, Silva, et Soares 2018).

2.4.1.4. Albumine

L'albumine est la protéine circulante la plus abondante dans le plasma. Elle représente la moitié du contenu protéique total (3,5 g/dL à 5 g/dL) du plasma chez les patients humains en bonne santé. L'albumine est synthétisée par les hépatocytes, très peu d'albumine est stockée dans le foie, et la majeure partie est rapidement excrétée dans la circulation sanguine.(Yuwen et al. 2017)

L'albumine humaine agit comme le modulateur le plus important de la pression oncotique du plasma et a pour fonction de transporter une variété de substances appelées ligands.

Ces ligands transportés par l'albumine sérique comprennent des ligands endogènes comme la bilirubine, les ions, les acides gras, et des ligands exogènes comme les médicaments. La liste des médicaments transportés par l'albumine comprend la méthadone, le propranolol, le thiopental, le furosémide, la warfarine, le méthotrexate, l'alfentanil et bien d'autres. Une maladie hépatique grave peut entraîner une hypoalbuminémie, ce qui réduit le nombre de sites de liaison disponibles pour les médicaments exogènes.(Moman, Gupta, et Varacallo 2022)

La synthèse de l'albumine dans le foie se produit lorsque l'organisme est bien nourri. La synthèse est inhibée par un état nutritionnel déficient, une inflammation, une exposition à des hépatotoxines et une pression osmotique colloïdale excessive.(Rothschild, Oratz, et Schreiber 1988)

Chapitre 2. Matériel et méthodes

1. Caractéristiques de l'échantillon

Nous avons recruté vingt (20) patients, huit (8) femmes et douze (12) hommes d'âge moyen de $69,2 \pm 2,22$ ans ainsi que vingt (20) sujets sains (témoins) huit (8) femmes et douze (12) hommes avec un âge moyen de $62,85 \pm 1,32$ ans, admis respectivement au service de Neurologie, centre de consultation Boudghen de (C.H.U.) de Tlemcen et à l'établissement public de santé de proximité (E.P.S.P.) de Remchi, Tlemcen.

Tableau 2.1 Caractéristiques de l'échantillon étudié

Variables	Patients n = 20 x ± ES	Témoins n = 20 x ± ES	P
Age (an)	69,2± 2.22	62,85± 1.32	0,020
Sexe (F/M)	12/8	12/8	
IMC	24.16 ±0.67	27.03 ± 0.94	0.017

Les données sont présentées sous forme de moyenne (X) ± erreur standard (ES). IMC: Indice de masse corporelle, M: masculin, F : féminin.

Critères d'inclusion pour les patients

-des sujets âgés de plus de 50 ans qui ont été diagnostiqués comme étant des patients atteints de la maladie de Parkinson par le médecin responsable.

Critères d'exclusion pour les patients

-des parkinsoniens présentant d'autres pathologies (inflammatoires ou auto-immunes)

Critères d'inclusion pour les témoins

-des sujets sains âgés de plus de 50 ans

1.1. Questionnaires de l'enquête

Les renseignements sont recueillis sur un questionnaire de base rempli par les patients sélectionnés. Le questionnaire a été développé et évalué par notre équipe sous la coordination de superviseurs et de médecins spécialistes (formulaire en annexe). Il a été administré de manière standardisée aux patients. Les informations obtenues par ce questionnaire de base comprenaient :

- Age ; Sexe ; Taille ; Poids.
- Histoire ; Evolution de la maladie.
- Tolérance ; Efficacité de traitement.
- Diagnostic et type de la maladie.
- Les signes cliniques de la maladie.

1.2. Considérations éthiques

Tous les patients et les contrôles choisis sont informés de l'objectif de l'étude et leur consentement est obtenu au préalable.

Toutes les précautions visant à respecter la confidentialité et l'anonymat des renseignements sont strictement respectées.

Toutes les précautions visant à assurer la sécurité et le bien-être des patients et des contrôles lors des prélèvements sanguins ont été prises.

2. Analyse immunologique

2.1. Prélèvements sanguins et Préparation des échantillons

Des prélèvements sanguins sont effectués le matin à jeun, au niveau de la veine du coude chez les patients et les témoins.

Le sang collecté est recueilli dans des tubes Héparines, précédemment étiquetés et numérotés pour chaque patient/ ou contrôle. Les échantillons collectés sont centrifugés à 3000 tours/min pendant 10 min, à température ordinaire pour séparer le plasma du culot cellulaire.

Le plasma sert à la détermination des paramètres immuno-biochimiques : Détermination des taux plasmatiques de la hsCRP.



Figure2.1 Les tubes Héparines recueillis pour effectuer l'électrophorèse.

Photo prise au laboratoire de recherche BIOMOLIM

2.2. Dosage de la hCRP

C'est une mesure quantitative des très faibles niveaux de protéine C-réactive (CRP) dans le sang. Le test hsCRP est de mieux en mieux utilisé comme marqueur dans l'analyse des maladies auto-immunes et les études de risque cardiaque et comme moyen de prédire les maladies cardiaques. (Kamath et al. 2015)

Dans cette étude ce test a été réalisé au niveau du laboratoire central de biochimie C.H.U Tlemcen sous la supervision du personnel et à l'aide d'automates d'analyses médicales spécialisés "ADVIA Centaur, ADVIA 1800 de Siemens"



Figure2.2 L'automate utilisé pour l'analyse de la hsCRP

Photo prise au laboratoire de biochimie C.H.U



Figure2.3 Dosage de la hsCRP

Photo prise au laboratoire de biochimie C.H.U

2.3. Analyse statistique

Le recueil de données s'est effectué sous forme de tableaux à l'aide de Microsoft Excel et les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Minitab, Ainsi la comparaison des moyennes entre deux groupes a été réalisé par le test de *Mann-Whitney U*.

3. Etude in vitro

3.1. Electrophorèse

L'électrophorèse des protéines sériques est une technique qui permettant la séparation, la caractérisation ou la purification de particules chargées électriquement à l'aide d'un champ électrique. (BARANI 2007)

Il s'agit d'une analyse de routine dans la pratique quotidienne d'un laboratoire de biologie médicale. En pratique clinique, cette analyse a été conçue principalement pour rechercher des gammopathies responsables de profils oligoclonaux, monoclonaux ou polyclonaux, mais aussi pour mettre en évidence un éventuel déficit en α 1-antitrypsine, des syndromes néphrotiques et hépatiques, contribuant ainsi au diagnostic de diverses pathologies inflammatoires aiguës et chroniques et permettant leur suivi thérapeutique. (Bouayadi et al. 2019)

3.1.1. Méthode utilisée

Electrophorèse de zone des protéines sériques sur Acétate de cellulose : Méthode Densimétrique (HELENA)

3.1.2. Objectif

L'électrophorèse de zone des protéines a pour objectif de mettre en évidence les informations quantitatives et qualitatives des protéines sériques afin d'obtenir un diagnostic normal ou pathologique.

3.1.3. Principe

Cette électrophorèse est une électrophorèse horizontale. Le principe de cette méthode est de séparer les protéines du sérum en fonction de leur charge électrique par migration sur un support en acétate de cellulose dans un champ électrique avec un pH = 8,8.

3.1.4. Prélèvements sanguins et Préparation des échantillons

Le sang prélevé le matin à jeun dans la veine du coude des patients et des témoins est recueilli dans des tubes secs, préalablement étiquetés et numérotés pour chaque patient/contrôle.

Les échantillons collectés sont centrifugés à 3000 tours/min pendant 10 min, à température ordinaire pour séparer le sérum du culot cellulaire.

3.1.5. Matériel utilisé

- Sérum issu de la centrifugation du sang humain
- Un support ou une bande d'acétate de cellulose
- Kit d'application super z
- La cuve d'électrophorèse
- Micropipettes
- Papier buvard
- Des bacs
- Générateur

3.1.6. Réactifs utilisés

- Des sérums de patients et de contrôle
- Une solution tampon
- Rouge pinceau
- Acide acétique dilué à 5% : 15ml d'acide acétique dilué dans 285ml d'eau distillée.
- Méthanol pur
- Solution éclaircissante

3.1.7. Préparations

La bande d'acétate de cellulose est trempée dans la solution tampon pendant 20 min pour être activée, puis elle est séchée entre deux papiers buvards pour éliminer l'excès de tampon.

Puis 10 μ l de sérum sont distribués dans les 8 cavités du kit applicateur Super Z. et à l'aide de support (préleveur) Super Z, 3 μ l de sérum sont prélevés et déposés sur la bande.



Figure 2.4 Kit d'application Super Z



Figure2.5 Applicateur Z Figure2.6distribution d'échantillons

3.1.8.Migration

Après le dépôt des différents échantillons, les deux compartiments de la cuve d'électrophorèse sont remplis à un niveau adéquat avec le même volume de solution tampon.

Ensuite la plaque est placée dans la chambre de migration. Enfin, la cuve est fermée et reliée à un générateur qui assurera le passage du courant électrique. La migration s'effectue à une intensité constante de 20mA à 180V

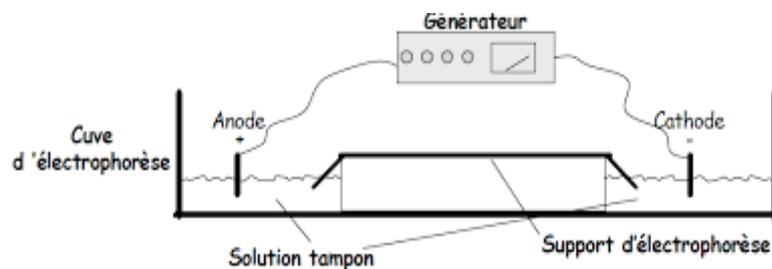


Figure2.7 cuve électrophorétique(BARANI 2007)

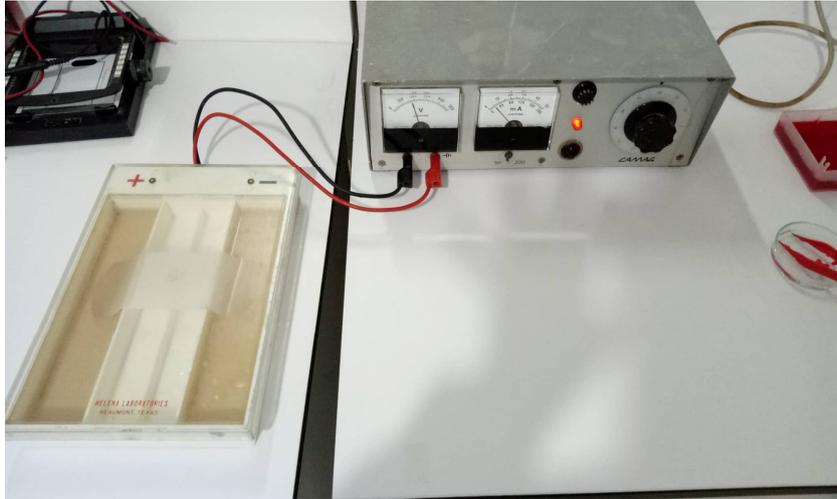


Figure2.8Cuve d'électrophorèse horizontale et le générateur de courant.

Photo prise au laboratoire de recherche BIOMOLIM

3.1.9.Coloration

Après une durée de 20min, la migration est arrêtée.La bande est récupérée dans des bacs pour réaliser la coloration et la fixation des protéines avec le rouge panceau,la décoloration en utilisant de l'acide acétique à 5 %, la déshydratation de la bande avec du méthanol et enfin la transparisation par une solution éclaircissante.



Figure2.9 Bacs de coloration

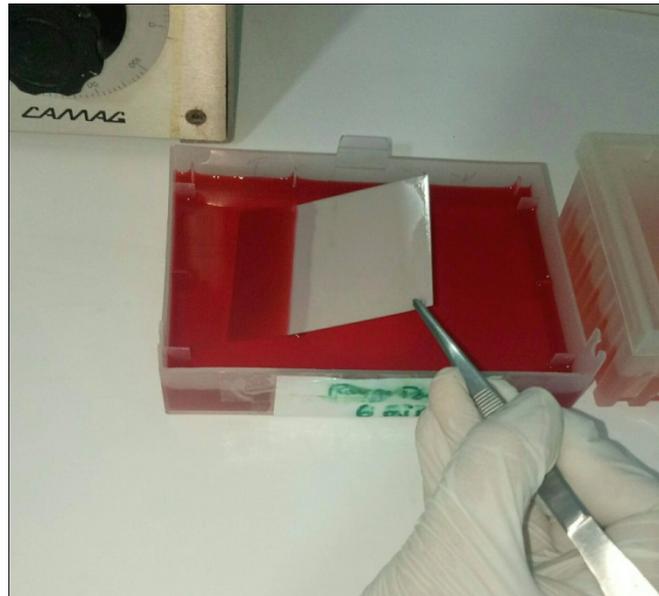


Figure 2.10 Coloration de la plaque par le rouge ponceau

3.1.10. Séchage

Enfin, la bande est séchée à l'étuve à 50° ou 60° pendant 10 minutes.

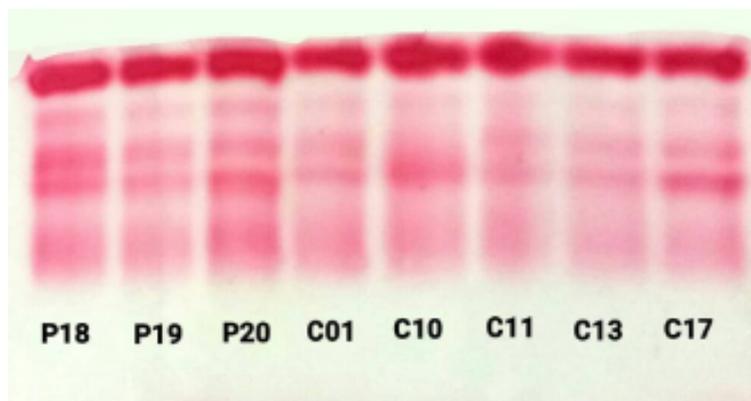


Figure 2.11 Plaques d'acétate de cellulose à huit protéinogramme.

L'analyse visuelle permet l'identification des six (6) fractions protéiques : Albumine – Alpha-1 – Alpha-2 – Bêta-1 – Bêta-2 – Gamma.

3.1.11. Lecture des bandes d'électrophorèse

La lecture optique de la densité de coloration sur chaque protéinogramme est effectuée à l'aide du logiciel "Image-J".

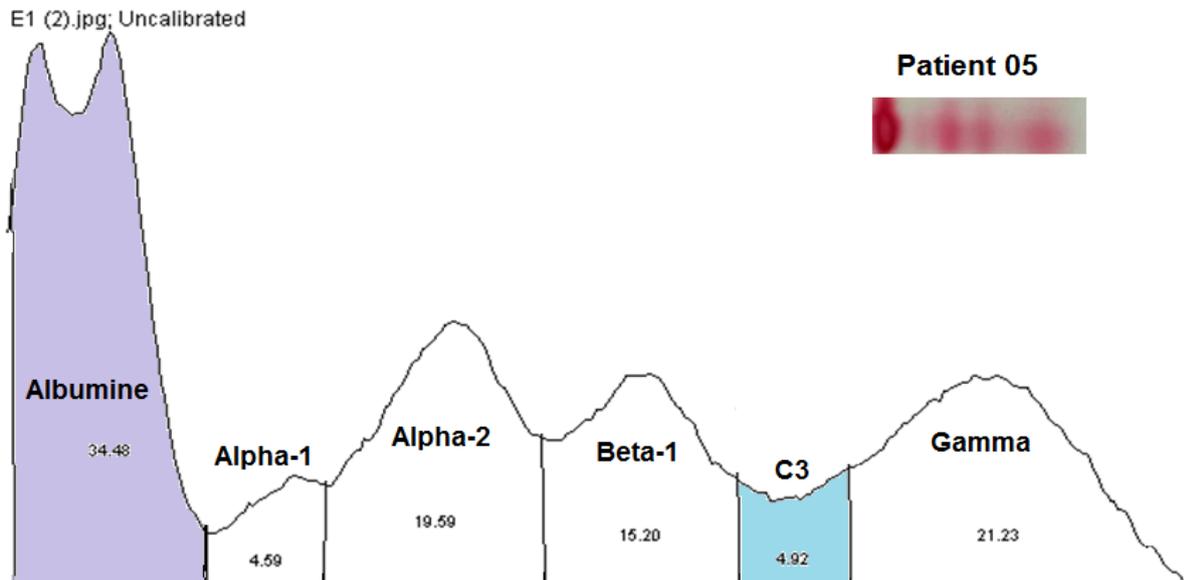


Figure 2.12 Profil électrophorétique d'un patient obtenu après l'analyse de son protéinogramme par logiciel Image-J.

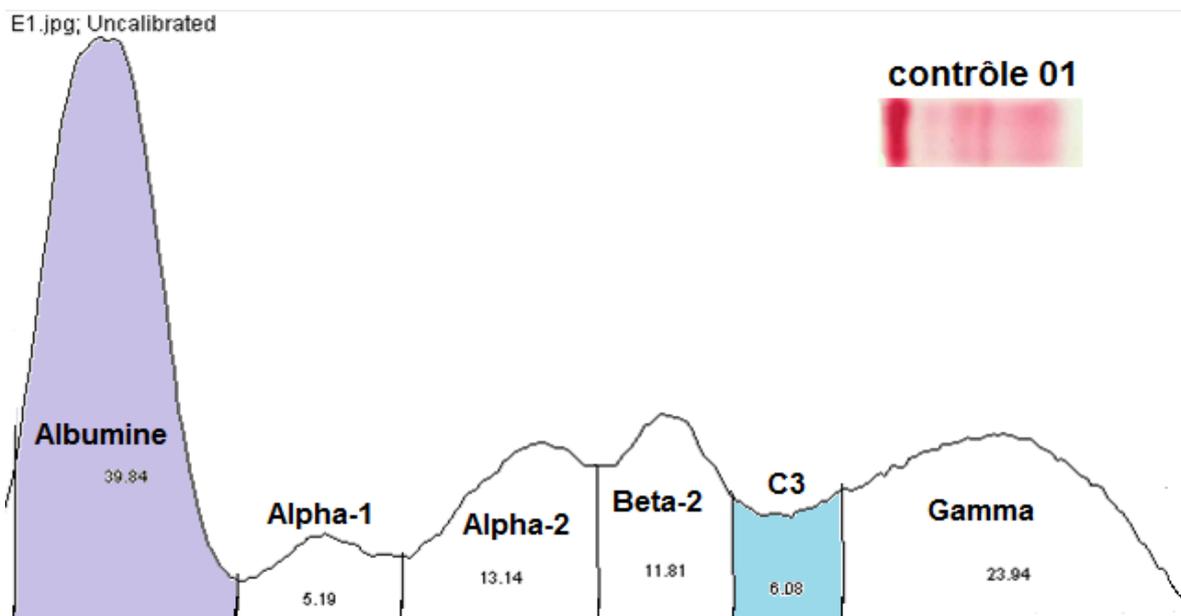


Figure 2.13 Profil électrophorétique d'un cas témoin obtenu après l'analyse de son protéinogramme par logiciel Image-J.

-La concentration de chaque fraction protéique est déterminée par la méthode suivante :

$$[\text{Fraction proteique}] = \frac{\% \text{ de fraction proteique}}{100} \times \text{taux des protéines totales}$$

3.3.12. Analyse statistique

Le recueil de données s'est effectué sous forme de tableaux à l'aide de Microsoft Excel et les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Minitab, Ainsi la comparaison des moyennes entre deux groupes a été réalisé par le test t de student.

Chapitre 3. Résultats et interprétations

Confidentiel

Confidentiel

Confidentiel

Chapitre 4. Discussion

La MP est une maladie neurodégénérative chronique et progressive caractérisée par des manifestations motrices et non motrices. Elle est causée par des facteurs génétiques et environnementaux et, récemment, le stress oxydatif, la dégradation des protéines médiée par le protéasome et l'inflammation sont apparues comme des mécanismes majeurs du dysfonctionnement neuronal. (Ortiz et al. 2017)

L'inflammation est de plus en plus reconnue comme un facteur clé dans les maladies neurodégénératives du SNC telles que la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique et la maladie de Parkinson. (Perry 2012).

Dans la présente étude, nous avons évalué les taux sériques de protéine C-réactive haute sensibilité (hsCRP), de complément C3 et d'albumine, sachant que ces protéines sont des molécules pro-inflammatoires qui jouent un rôle crucial dans l'immunité innée.

Nos résultats montrent que les niveaux des trois variables analysées (hsCRP, complément C3 et albumine) étaient élevés de manière non significative dans le groupe témoin. Néanmoins, les résultats pour les deux groupes de patients et de contrôles sont dans les normes.

Ces résultats indiquent que les protéines inflammatoires se maintiennent dans des valeurs normales pour les deux groupes, ce qui signifie que la réponse inflammatoire est absente dans le groupe atteint de la maladie de Parkinson.

Ces découvertes contrastent avec les travaux publiés précédemment qui signalaient une augmentation des niveaux d'inflammation dans la MP par rapport aux sujets témoins normaux.

Chapitre 5. Conclusion et perspectives

La maladie de Parkinson est un trouble multifactoriel complexe dont l'étiologie est inconnue et pour lequel il n'existe pas encore de traitement modificateur de la maladie. De plus en plus de preuves suggèrent un rôle important de l'inflammation centrale et périphérique dans l'initiation et la progression de la MP. Cette maladie progressive représente un défi pour les traitements naissants en raison de l'absence de marqueurs de diagnostic précoce de la maladie et de l'apparition tardive des symptômes de la maladie, ce qui rend l'initiation de la maladie difficile à combattre. (Joshi et Singh 2018)

Ce travail m'a permis de déterminer les niveaux de certaines protéines clés de l'inflammation dans un groupe de patients atteints de la maladie de Parkinson et un groupe de témoins, et de comparer les résultats des deux groupes.

Le profil protéique inflammatoire ciblé dans cette étude, incluant le dosage de la protéine C-réactive haute sensibilité (hsCRP), du complément C3 et de l'albumine.

En perspective et selon les résultats et les conclusions de ce travail, nous constatons qu'il n'y a pas d'augmentation des marqueurs inflammatoires chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, ce qui permet de relier ces résultats à l'absence de phénomène d'inflammation chez ces patients.

Chapitre 6. Bibliographie

- Amor, Sandra, Fabiola Puentes, David Baker, et Paul van der Valk. 2010. « Inflammation in Neurodegenerative Diseases ». *Immunology* 129 (2): 154-69. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03225.x>.
- Aravalli, Rajagopal N., Phillip K. Peterson, et James R. Lokensgard. 2007. « Toll-like Receptors in Defense and Damage of the Central Nervous System ». *Journal of Neuroimmune Pharmacology: The Official Journal of the Society on Neuroimmune Pharmacology* 2 (4): 297-312. <https://doi.org/10.1007/s11481-007-9071-5>.
- BARANI, Aude. 2007. « les méthodes d'électrophorèse ».
- Berg, Daniela, Berthold Merz, Karlheinz Reiners, Markus Naumann, et Georg Becker. 2005. « Five-Year Follow-up Study of Hyperechogenicity of the Substantia Nigra in Parkinson's Disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 20 (3): 383-85. <https://doi.org/10.1002/mds.20311>.
- « Biomarkers and Surrogate Endpoints: Preferred Definitions and Conceptual Framework ». 2001. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 69 (3): 89-95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>.
- Bouayadi, Ouardia, Mohammed Bensalah, Nawal Rahmani, Said Assoufi, et Mohammed Choukri. 2019. « Electrophorèse Des Protéines Sériques: Étude de 410 Profils Électrophorétiques ». *Pan African Medical Journal* 32. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.32.161.11455>.
- Bsibsi, Malika, Rivka Ravid, Djordje Gveric, et Johannes M. van Noort. 2002. « Broad Expression of Toll-like Receptors in the Human Central Nervous System ». *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 61 (11): 1013-21. <https://doi.org/10.1093/jnen/61.11.1013>.
- Carson, Monica J., Jonathan M. Doose, Benoit Melchior, Christoph D. Schmid, et Corinne C. Ploix. 2006. « CNS Immune Privilege: Hiding in Plain Sight ». *Immunological Reviews* 213 (octobre): 48-65. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2006.00441.x>.
- Castro, Ana Rita, Sara Oliveira Silva, et Sandra Clara Soares. 2018. « The Use of High Sensitivity C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease Detection ». *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* 21 (novembre): 496-503. <https://doi.org/10.18433/jpps29872>.
- Chao, Yinxia, Siew Cheng Wong, et Eng King Tan. 2014. « Evidence of Inflammatory System Involvement in Parkinson's Disease ». *BioMed Research International* 2014: 308654. <https://doi.org/10.1155/2014/308654>.

- Chitnis, Tanuja, et Howard L. Weiner. 2017. « CNS Inflammation and Neurodegeneration ». *Journal of Clinical Investigation* 127 (10): 3577-87. <https://doi.org/10.1172/JCI90609>.
- Delenclos, Marion, Daryl R. Jones, Pamela J. McLean, et Ryan J. Uitti. 2016. « Biomarkers in Parkinson's Disease: Advances and Strategies ». *Parkinsonism & Related Disorders* 22 Suppl 1 (janvier): S106-110. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.048>.
- DeMaagd, George, et Ashok Philip. 2015. « Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis ». *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management* 40 (8): 504-32.
- Donaldson, Im. 2015. « James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy ». *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh* 45 (1): 84-86. <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2015.118>.
- FDA-NIH Biomarker Working Group. 2016. *BEST (Biomarkers, EndpointS, and Other Tools) Resource*. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>.
- Gabay, C., et I. Kushner. 1999. « Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation ». *The New England Journal of Medicine* 340 (6): 448-54. <https://doi.org/10.1056/NEJM199902113400607>.
- Gao, Hui-Ming, Feng Zhang, Hui Zhou, Wayneho Kam, Belinda Wilson, et Jau-Shyong Hong. 2011. « Neuroinflammation and α -Synuclein Dysfunction Potentiate Each Other, Driving Chronic Progression of Neurodegeneration in a Mouse Model of Parkinson's Disease ». *Environmental Health Perspectives* 119 (6): 807-14. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003013>.
- Huang, Yue, et Glenda M. Halliday. 2012. « Aspects of Innate Immunity and Parkinson's Disease ». *Frontiers in Pharmacology* 3. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00033>.
- Ibáñez, P., A.-M. Bonnet, B. Débarges, E. Lohmann, F. Tison, P. Pollak, Y. Agid, A. Dürr, et A. Brice. 2004. « Causal Relation between Alpha-Synuclein Gene Duplication and Familial Parkinson's Disease ». *Lancet (London, England)* 364 (9440): 1169-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17104-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17104-3).
- Janeway, Jr, Charles. 2001. *Immunobiology, 5th edition The Immune System in Health and Disease*.
- Jankovic, Joseph. 2019. « Pathogenesis-Targeted Therapeutic Strategies in Parkinson's Disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 34 (1): 41-44. <https://doi.org/10.1002/mds.27534>.

- Jennings, Danna L., John P. Seibyl, David Oakes, Shirley Eberly, John Murphy, et Ken Marek. 2004. « (123I) Beta-CIT and Single-Photon Emission Computed Tomographic Imaging vs Clinical Evaluation in Parkinsonian Syndrome: Unmasking an Early Diagnosis ». *Archives of Neurology* 61 (8): 1224-29. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.8.1224>.
- Joshi, Neeraj, et Sarika Singh. 2018. « Updates on Immunity and Inflammation in Parkinson Disease Pathology ». *Journal of Neuroscience Research* 96 (3): 379-90. <https://doi.org/10.1002/jnr.24185>.
- Kalia, Lorraine V, et Anthony E Lang. 2015. « Parkinson's Disease ». *The Lancet* 386 (9996): 896-912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3).
- Kamath, DeepakY, Denis Xavier, Alben Sigamani, et Prem Pais. 2015. « High Sensitivity C-Reactive Protein (HsCRP) & Cardiovascular Disease: An Indian Perspective ». *Indian Journal of Medical Research* 142 (3): 261. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.166582>.
- Klos, Andreas, Andrea J. Tenner, Kay-Ole Johswich, Rahasson R. Ager, Edimara S. Reis, et Jörg Köhl. 2009. « The Role of the Anaphylatoxins in Health and Disease ». *Molecular Immunology* 46 (14): 2753-66. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2009.04.027>.
- Lesage, Suzanne, et Alexis Brice. 2009. « Parkinson's Disease: From Monogenic Forms to Genetic Susceptibility Factors ». *Human Molecular Genetics* 18 (R1): R48-59. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp012>.
- Liu, Yichin, Lara Fallon, Hilal A. Lashuel, Zihua Liu, et Peter T. Lansbury. 2002. « The UCH-L1 Gene Encodes Two Opposing Enzymatic Activities That Affect Alpha-Synuclein Degradation and Parkinson's Disease Susceptibility ». *Cell* 111 (2): 209-18. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)01012-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)01012-7).
- Luan, Ying-Yi, et Yong-Ming Yao. 2018. « The Clinical Significance and Potential Role of C-Reactive Protein in Chronic Inflammatory and Neurodegenerative Diseases ». *Frontiers in Immunology* 9: 1302. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01302>.
- Lücking, C. B., A. Dürr, V. Bonifati, J. Vaughan, G. De Michele, T. Gasser, B. S. Harhangi, et al. 2000. « Association between Early-Onset Parkinson's Disease and Mutations in the Parkin Gene ». *The New England Journal of Medicine* 342 (21): 1560-67. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005253422103>.
- McNaught, Kevin St P., Roger Belizaire, Ole Isacson, Peter Jenner, et C. Warren Olanow. 2003. « Altered Proteasomal Function in Sporadic Parkinson's Disease ». *Experimental Neurology* 179 (1): 38-46. <https://doi.org/10.1006/exnr.2002.8050>.

- Moman, Rajat N., Nishant Gupta, et Matthew Varacallo. 2022. « Physiology, Albumin ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459198/>.
- Morgan, John C., Shyamal H. Mehta, et Kapil D. Sethi. 2010. « Biomarkers in Parkinson's Disease ». *Current Neurology and Neuroscience Reports* 10 (6): 423-30. <https://doi.org/10.1007/s11910-010-0144-0>.
- Morrison, Brad E., Maria Cecilia Garibaldi Marcondes, Daniel K. Nomura, Manuel Sanchez-Alavez, Alejandro Sanchez-Gonzalez, Indrek Saar, Kwang-Soo Kim, et al. 2012. « Cutting Edge: IL-13R α 1 Expression in Dopaminergic Neurons Contributes to Their Oxidative Stress-Mediated Loss Following Chronic Peripheral Treatment with Lipopolysaccharide ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 189 (12): 5498-5502. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102150>.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). 2006. *Parkinson's Disease: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care*. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London: Royal College of Physicians (UK). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48513/>.
- Nussbaum, Robert L., et Christopher E. Ellis. 2003. « Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease ». *The New England Journal of Medicine* 348 (14): 1356-64. <https://doi.org/10.1056/NEJM2003ra020003>.
- Obeso, Jose A., Maria Cruz Rodríguez-Oroz, Beatriz Benitez-Temino, Francisco J. Blesa, Jorge Guridi, Concepción Marin, et Manuel Rodriguez. 2008. « Functional Organization of the Basal Ganglia: Therapeutic Implications for Parkinson's Disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 23 Suppl 3: S548-559. <https://doi.org/10.1002/mds.22062>.
- Olzmann, James A., Keith Brown, Keith D. Wilkinson, Howard D. Rees, Qing Huai, Hengming Ke, Allan I. Levey, Lian Li, et Lih-Shen Chin. 2004. « Familial Parkinson's Disease-Associated L166P Mutation Disrupts DJ-1 Protein Folding and Function ». *The Journal of Biological Chemistry* 279 (9): 8506-15. <https://doi.org/10.1074/jbc.M311017200>.
- Ortiz, Genaro Gabriel, Héctor González-Usigli, Fermín P. Pacheco-Moisés, Mario A. Mireles-Ramírez, Angélica Lizeth Sánchez-López, Erandis Dheni Torres-Sánchez, Erika Daniela González-Renovato, et al. 2017. « Physiology and Pathology of Neuroimmunology: Role of Inflammation in Parkinson's Disease ». In *Physiology and Pathology of Immunology*, édité par Nima Rezaei. InTech. <https://doi.org/10.5772/intechopen.70377>.

- Patel, Darren, et Bruno Bordoni. 2022. « Physiology, Synuclein ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553158/>.
- Perry, V. H. 2012. « Innate Inflammation in Parkinson's Disease ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2 (9): a009373-a009373. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009373>.
- Poewe, Werner, Klaus Seppi, Caroline M. Tanner, Glenda M. Halliday, Patrik Brundin, Jens Volkmann, Anette-Eleonore Schrag, et Anthony E. Lang. 2017. « Parkinson Disease ». *Nature Reviews. Disease Primers* 3 (mars): 17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>.
- Polymeropoulos, M. H., C. Lavedan, E. Leroy, S. E. Ide, A. Dehejia, A. Dutra, B. Pike, et al. 1997. « Mutation in the Alpha-Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease ». *Science (New York, N.Y.)* 276 (5321): 2045-47. <https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2045>.
- R Engler. 1993. « Protéines de la réaction inflammatoire ». *Veterinary Research, BioMed Central*, janvier.
- Ramesh, Geeta, Andrew G. MacLean, et Mario T. Philipp. 2013. « Cytokines and Chemokines at the Crossroads of Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Neuropathic Pain ». *Mediators of Inflammation* 2013: 480739. <https://doi.org/10.1155/2013/480739>.
- Rothschild, M. A., M. Oratz, et S. S. Schreiber. 1988. « Serum Albumin ». *Hepatology (Baltimore, Md.)* 8 (2): 385-401. <https://doi.org/10.1002/hep.1840080234>.
- Rus, Horea, Cornelia Cudrici, Stefan David, et Florin Niculescu. 2006. « The Complement System in Central Nervous System Diseases ». *Autoimmunity* 39 (5): 395-402. <https://doi.org/10.1080/08916930600739605>.
- Sarma, J. Vidya, et Peter A. Ward. 2011. « The Complement System ». *Cell and Tissue Research* 343 (1): 227-35. <https://doi.org/10.1007/s00441-010-1034-0>.
- Schlesinger, Ilana, et Naomi Schlesinger. 2008. « Uric Acid in Parkinson's Disease ». *Movement Disorders* 23 (12): 1653-57. <https://doi.org/10.1002/mds.22139>.
- Sharma, Shrestha, Syed A. Rabbani, Tanya Agarwal, Sanjula Baboota, Faheem H. Pottou, et Renu Kadian. 2021. « Nanotechnology Driven Approaches for the Management of Parkinson's Disease: Current Status and Future Perspectives ». *Current Drug Metabolism* 22 (4): 287-98. <https://doi.org/10.2174/1389200221666201124123405>.
- Sidransky, E., M. A. Nalls, J. O. Aasly, J. Aharon-Peretz, G. Annesi, E. R. Barbosa, A. Bar-Shira, et al. 2009. « Multicenter Analysis of Glucocerebrosidase Mutations in Parkinson's Disease ». *The New England Journal of Medicine* 361 (17): 1651-61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0901281>.

- Simon, David K., Caroline M. Tanner, et Patrik Brundin. 2020. « Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology ». *Clinics in Geriatric Medicine* 36 (1): 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>.
- Song, In-Uk, Joong-Seok Kim, Sung-Woo Chung, et Kwang-Soo Lee. 2009. « Is There an Association between the Level of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Idiopathic Parkinson's Disease? A Comparison of Parkinson's Disease Patients, Disease Controls and Healthy Individuals ». *European Neurology* 62 (2): 99-104. <https://doi.org/10.1159/000222780>.
- Tanner, C. M., et S. M. Goldman. 1996. « Epidemiology of Parkinson's Disease ». *Neurologic Clinics* 14 (2): 317-35.
- Troncoso-Escudero, Paulina, Alejandra Parra, Melissa Nassif, et Rene L. Vidal. 2018. « Outside in: Unraveling the Role of Neuroinflammation in the Progression of Parkinson's Disease ». *Frontiers in Neurology* 9 (octobre): 860. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00860>.
- Twelves, Dominique, Kate S. M. Perkins, et Carl Counsell. 2003. « Systematic Review of Incidence Studies of Parkinson's Disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 18 (1): 19-31. <https://doi.org/10.1002/mds.10305>.
- Vaillancourt, D. E., M. B. Spraker, J. Prodoehl, I. Abraham, D. M. Corcos, X. J. Zhou, C. L. Comella, et D. M. Little. 2009. « High-Resolution Diffusion Tensor Imaging in the Substantia Nigra of de Novo Parkinson Disease ». *Neurology* 72 (16): 1378-84. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000340982.01727.6e>.
- Watson, Melanie B., Franziska Richter, Soo Kyung Lee, Lauryn Gabby, Jennifer Wu, Eliezer Masliah, Rita B. Effros, et Marie-Françoise Chesselet. 2012. « Regionally-Specific Microglial Activation in Young Mice over-Expressing Human Wildtype Alpha-Synuclein ». *Experimental Neurology* 237 (2): 318-34. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.06.025>.
- Yoshii, Saori R., Chieko Kishi, Naotada Ishihara, et Noboru Mizushima. 2011. « Parkin Mediates Proteasome-Dependent Protein Degradation and Rupture of the Outer Mitochondrial Membrane ». *The Journal of Biological Chemistry* 286 (22): 19630-40. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.209338>.
- Yuwen, Peizhi, Wei Chen, Hongzhi Lv, Chen Feng, Yansen Li, Tao Zhang, Pan Hu, et al. 2017. « Albumin and Surgical Site Infection Risk in Orthopaedics: A Meta-Analysis ». *BMC Surgery* 17 (1): 7. <https://doi.org/10.1186/s12893-016-0186-6>.

Annexe

Questionnaire

a) Données démographiques

Nom et prénom	Date de naissance	Sexe		Lieu de naissance et pays d'origine	résidence	Tél/mobl
		1 (Masculin)	2 (Féminin)			

b) Histoire de la maladie et diagnostic

b.1) Histoire de la maladie

(1) Date d'apparition

avant l'âge de 50 ans (rare)	75-80 ans
1	2

(2) Evolution

-Histoire de la maladie dans la famille

Héréditaire			
(1) Oui		(2) Non	
Nature de la parenté	1 (premier degré)		
	2 (collatéraux)		

(3) Traitement

Type de traitement	
---------------------------	--

Tolérance de traitement		
ça va mieux	C'est stable	ça empire

Efficacité de traitement		
ça va mieux	C'est stable	ça empire

b.2) Diagnostic**(1) clinique**

- type de la maladie :

forme classique (comprenant un tremblement de repos, un ralentissement des mouvements et une raideur d'un seul côté du corps)	
forme « akinéto-rigide » (le tremblement est absent)	
forme « tremblante » (juste un tremblement de repos)	

-maladie (s) associée (s) :

- signes cliniques :

(En dehors de ces trois principaux signes)

	OUI	NON
une baisse des capacités de mémoire		
troubles de l'attention		
un ralentissement de la pensée		
troubles du sommeil (nombreux rêves agités)		
perte de motivation (état dépressif)		

(D'autres symptômes qui peuvent apparaître au cours de l'évolution la maladie)

	OUI	NON
une fatigue marquée avec somnolence		
une diminution de l'odorat		
une constipation		
un amaigrissement		
des troubles de la déglutition		

(2) examen biologique

Analyse demandées	Résultats	Normes formes
VITAMINE D (25 OH)	ng/ml	30-60