

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DE CONSTANTINE 3
FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE



*Mémoire de fin d'études Pour l'obtention du diplôme de
Docteur en pharmacie*

Intitulé du mémoire :

*Les biomarqueurs des
maladies
neurodégénératives*

Réalisé et soutenu par :

AKECHICHE Saliha
HABES Khaoula

Encadré par :

Pr. HAMMA. S. A

Membres de jury :

Dr. BOUKHALKHEL. A
Dr. ZEMOULI. Y

Année universitaire : 2019 /2020

Table des matières

Table des matières.....	IV
Liste des tableaux.....	IX
Liste des figures.....	X
Liste des abréviations	XI
Introduction.....	01
1 Maladie d'Alzheimer.....	02
1.1 Histoire de la maladie d'Alzheimer.....	02
1.2 Définition de la maladie d'Alzheimer	03
1.3 Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer	04
1.4 Génétique de la Maladie d'Alzheimer.....	05
1.4.1 Forme sporadique.....	05
1.4.1.1 Gène de l'apolipoprotéine E.....	05
1.4.1.1.1 Forme familiale	05
1.4.1.2 Gène de PSEN1	05
1.4.1.3 Gène de PSEN2.....	06
1.4.1.4 Gène de protéine précurseur de l'amyloïde(APP).....	06
1.4.1.4.1 Mutation de gène d'APP.....	06
1.4.1.4.2 Duplication de gène d'APP.....	06
1.5 Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer	07
1.5.1 Lésions par excès	07
1.5.1.1 Les plaques séniles	08
1.5.1.2 Le peptide A β	09
1.5.1.2.1 Description.....	09
1.5.1.2.2 Métabolisme du précurseur de la protéine amyloïde	09
1.5.1.2.3 Processus à l'origine des lésions.....	10

1.5.1.3	La dégénérescence neurofibrillaire	11
1.5.2	Lésions «par défaut»	11
1.5.2.1	La perte neuronale	11
1.5.2.2	La perte synaptique	12
1.5.2.3	Lésions macroscopiques	12
1.5.3	Anomalies biochimiques	12
1.5.3.1	Déficit en acétylcholine	12
1.5.3.2	Excédent en glutamate	15
1.5.3.3	Toxicité générée par le dérèglement de l'hémostase du calcium	16
1.6	Symptômes comportementaux et psychologique dans la maladie d'Alzheimer	16
1.6.1	Perturbations affectives et émotionnelles	17
1.6.2	État psychotique	18
1.6.3	Troubles comportementaux	18
1.6.4	Troubles des fonctions instinctuelles	18
1.7	Les stades de la maladie d'Alzheimer	19
1.7.1	Stade léger (MMSE > 20).....	19
1.7.2	Stade modéré (10 < MMSE < 20).....	19
1.7.3	Stade sévère (MMSE < 10).....	19
1.8	Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer	20
1.9	Suivi et traitement de la maladie d'Alzheimer.....	21
1.9.1	Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	22
1.9.2	Médicaments psychotropes.....	22
2	La maladie de parkinson.....	24
2.1	Histoire de la maladie de parkinson	24
2.2	Définition de la maladie de parkinson.....	25
2.3	Épidémiologie de la maladie de parkinson	26
2.4	Génétique de la maladie de parkinson.....	26

2.5	La physiopathologie de la maladie de parkinson	26
2.5.1	Altérations cytopathologiques et modèle de Braak	26
2.5.2	Impact de l'excès de fer sur le système dopaminergique	29
2.6	Les symptômes de la maladie de parkinson.....	30
2.6.1	Les symptômes moteurs	30
2.6.1.1	Tremblement au repos.....	30
2.6.1.2	Rigidité musculaire	30
2.6.1.3	Akinésie et trouble de posture	31
2.7	Les stades de la maladie de parkinson.....	31
2.8	Diagnostic de la maladie de parkinson	31
3	LA MALADIE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES	33
3.1	Histoire de la maladie de sclérose en plaques.....	33
3.2	Définition de la maladie de la sclérose en plaques.....	33
3.3	Epidémiologie de la maladie de la sclérose en plaques.....	34
3.4	Etiopathogénie de la maladie de la sclérose en plaques	35
3.4.1	Facteurs génétiques	35
3.4.2	Facteurs environnementaux	35
3.5	Physiopathologie de la maladie de la sclérose en plaques.....	36
3.5.1	Inflammation.....	36
3.5.2	Dégénérescence axonale.....	36
3.6	Les Formes cliniques de la maladie de la sclérose en plaques	36
3.6.1	SCI.....	36
3.6.2	SEP-RR.....	36
3.6.3	SEP-SP.....	37
3.6.4	SEP-PP.....	37
3.7	Symptômes et diagnostic de la maladie de la sclérose en plaques.....	37
3.8	Traitement de la maladie de la sclérose en plaques	38

4	Les biomarqueurs	40
4.1	Définition des biomarqueurs	40
4.2	Les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer	42
4.2.1	Protéine beta-amyloïde dans le LCR.....	42
4.2.1.1	Prélèvement et conditions pré-analytiques.....	45
4.2.1.2	Principe analytique du dosage	46
4.2.2	La protéine Tau	46
4.2.2.1	Prélèvement et conditions pré-analytiques.....	47
4.2.2.2	Principe analytique du dosage	47
4.2.3	La protéine Phospho-Tau.....	47
4.2.4	Interprétation des valeurs combinées	48
4.2.5	Autres biomarqueurs	48
4.2.5.1	Protéine S100B	48
4.2.5.1.1	Données biochimiques et physiologiques.....	48
4.2.5.1.2	Données pré-analytiques.....	49
4.2.5.1.3	Données analytiques.....	49
4.2.5.1.4	Intérêt dans les pathologies.....	49
4.2.5.2	Les neurofilaments.....	49
4.2.5.3	La neurogranine	50
4.2.6	Autre molécules	50
4.3	Les biomarqueurs de la maladie de parkinson.....	50
4.3.1	Système nerveux autonome(SNA) : une source de biomarqueurs dans la maladie de Parkinson	50
4.3.1.1	Système nerveux autonome sympathique et parasympathique comme source de biomarqueurs de la maladie de Parkinson.....	51
4.3.1.2	Système nerveux entérique (SNE) comme source de biomarqueurs de la maladie de Parkinson	51

4.3.2	L'α-synucléine phosphorylée, un biomarqueur pour aider au diagnostic différentiel de la maladie de Parkinson	52
4.3.3	Des biomarqueurs aux biomarqueurs dérivés de la neuro-imagerie moléculaire (BDNIM)	53
4.3.3.1	Neuro-imagerie moléculaire du phénotype moteur de la MP et des SP	54
4.3.3.2	La place de la scintigraphie myocardique à lametaiodobenzylguanidine marquée à l'iode 123 (123I-MIBG)	55
4.4	Les biomarqueurs de la maladie la sclérose en plaques	55
4.4.1	La métabolomique	55
	CONCLUSION	58
	BIBLIOGRAPHIE	59
	RÉSUMÉ	

Résumé

Les maladies neurodégénératives dont la maladie d'Alzheimer la maladie de parkinson la sclérose en plaque représentent un défi sociétal majeur. Trouver des outils pour mieux comprendre et diagnostiquer ces maladies est donc nécessaire. Cela ouvre la voie à la définition de nouveaux biomarqueurs qui pourraient contribuer à un diagnostic plus précis et plus précoce, à prédire l'évolution de la maladie et mieux préciser les étiologies. Les biomarqueurs sont des témoins incontournables des processus neurodégénératives. Leur exploration dans le LCR ou dans le sang constitue une aide précieuse à l'évaluation pronostique et diagnostique, mais également au suivi de ces maladies neurodégénératives. Les peptides amyloïdes bêta et la protéine tau et Phospho-Taus ont les biomarqueurs de neurodégénérescence les plus validés et pertinents et les plus utilisés, ils sont dosés en routine dans le LCR et cela principalement et spécifiquement pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

L' α -synucléine phosphorylée, un biomarqueur de la maladie de parkinson mais décrite aussi dans des cas de la maladie d'Alzheimer, ce qui diminue donc sa spécificité. Biomarqueurs dérivés de la neuro-imagerie moléculaire jouent un rôle stratégique dans l'exploration de la maladie de parkinson permet d'évaluer l'altération de la transmission dopaminergique présynaptique. La metaiodobenzylguanidine marquée à l'iode 123 permet d'évaluer l'intégrité de la fonction sympathique post-ganglionnaire. De nombreuses plaident à propos de l'utilisation de la métabolomique dans les pathologies neurologiques et plus particulièrement dans la sclérose en plaques. Les neurofilaments et les neuro granines ont également été utilisés pour le diagnostic de ces maladies neurodégénératives et plus particulièrement la maladie d'Alzheimer. Ces biomarqueurs sont cependant éloignés d'une pratique clinique et restent encore du domaine de la recherche. Les perspectives les plus intéressantes actuellement sont la mise au point des processus analytiques de dosage et la validation de l'utilisation de ces biomarqueurs ainsi que d'autres biomolécules prometteuses permettant de bien définir le profil évolutif et le pronostic de maladies neurodégénératives.

Summary

Neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease Parkinson's disease Multiple Sclerosis represents a major societal challenge. Finding tools to better understand and diagnose these diseases is therefore necessary. This paves the way for the definition of new biomarkers that could contribute to a more accurate and earlier diagnosis, to predict the evolution of the disease and to better specify the etiologies. Biomarkers are evidence of neurodegenerative processes. Their exploration in the CSF or in the blood is a valuable aid in the prognostic and diagnostic evaluation, but also in the follow-up of these neurodegenerative diseases. The amyloid-beta et la protein peptides tau and phospho-tau are the most validated and relevant neurodegeneration biomarkers used, they are routinely dosed in the CSF and this mainly and specifically for the diagnosis of Alzheimer's disease.

Phosphorylated α -synuclein, a biomarker of Parkinson's disease but also described in cases of Alzheimer's disease, thus decreasing its specificity. Biomarkers derived from molecular neuro imaging play a strategic role in the exploration of Parkinson's disease to assess impairment of pre-synaptic dopaminergic transmission. Metaiodobenzylguanidine "MIBG" marked with iodine-123 allows evaluating the integrity of the sympathetic function post-lymph node. Many argue about the use of metabolomics in neurological pathologies and more particularly in multiple sclerosis. Neurofilaments and neurogranin are also used in the diagnosis of these neurodegenerative diseases, particularly Alzheimer's disease. However, these biomarkers are far from clinical practice and still remain in the field of research. The most interesting prospects at present are the development of analytical assay processes and the validation of the use of these biomarkers as well as other promising biomolecules to define the evolutionary profile and prognosis of diseases neurodegenerative.