

République Algérienne Démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Abderrahmane Mira de Bejaia
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-chimique



Mémoire de master

Filière: Sciences Biologiques

Option: Génétique Appliquée

Thème

Les relations moléculaires entre les tumeurs cérébrales et les troubles neurologiques

Présenté par: BOUCHEKHCHOUKHA Katia

Composition du jury

M^r GHIDOUCHE	M.C.B, A/Mira, Bejaia	Encadreur
M^{me} BENNAI	M.A.A, A/Mira, Bejaia	Présidente
M^{me} BOUGOFFA	M.A.A, A/Mira, Bejaia	Examinatrice

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à adresser mes vifs remerciements à l'ensemble des enseignants de la faculté de biologie, de l'université de Bejaia , pour leurs gentillesse, leurs disponibilité, et leurs patience durant ces cinq années de formation ou ils ont su nous transmettre des connaissances et un savoir inestimables.

Aussi, tout spécialement le département de biologie physico-chimique, autant les enseignants ou les membres de l'administration pour les efforts fournis afin de créer des conditions et un climat idéaux de travail.

Ensuite, l'expression de ma gratitude est dirigée vers M^r HAMMOUM, M^{me} ATMANI et M^{me} KHETTAL, ainsi que les ingénieurs de laboratoire pour m'avoir laissé intégrer leurs laboratoires et avoir mis à notre disposition le matériel de travail nécessaire.

Je tiens aussi à remercier tout spécialement M^{elle} AIT Ali qui a joué un rôle très important lors la réalisation de ce projet, mais aussi durant notre cursus, grâce à ces précieux conseils, son soutien, ainsi que sa bienveillance et sa bonne humeur.

Sans oublier M^r GHIDOUCHE qui a été mon mentor durant la réalisation de ce mémoire qui sans doute n'aurait jamais vu le jour sans ces précieux conseils ces encouragements et ces facultés d'encadrement exceptionnelles.

Travailler à ces cotés durant ces derniers mois a été pour moi un vrais privilège.

Dédicaces

J'ai l'honneur de dédier ce modeste travail à mes chers parents qui ont su m'inculquer la valeur des études, et qui n'ont cessé de me soutenir et encourager tout au long de mon parcours.

À mon frère et mes sœurs qui représentent pour moi une aide précieuse et un vrai soutien moral.

À mes neveux et nièces : Anaïs, Samy, Amine et Éline.

Sans oublier mes chers amis (es).

Merci infiniment

Katia

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Table des matières Table des

illustrations Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction.....1

Chapitre I: Revue bibliographique

I.1. Généralités sur le système nerveux.....2

I.1.1 Définition.....2

I.1.2 la structure du système nerveux.....2

I.1.2.1 Le système nerveux central.....2

I.1.2.2 Le système nerveux périphérique.....4

I.1.2.3. Les cellules du système nerveux.....4

I.1.3. Cellules cancéreuses et la tumorigenèse.....6

I.1.3.1. La cellule cancéreuse.....6

I.1.3.2. La tumorigenèse.....6

I.1.3.3.Les tumeurs cérébrales8

I.1.4. Etiologie des tumeurs cérébrales.....10

I.1.4.1. Les altérations génétiques et épigénétiques.....10

I.2. La neuroplasticité.....	13
I.2.1. Les facteurs neurotrophiques.....	13
I.2.1.1. Les neurégulines.....	13
I.2.1.2. Les neurotrophines.....	14
I.2.1.2.1. Le BDNF.....	14
I.2.1.2.2. Le NGF.....	15
I.2.1.3. Le GDNF.....	15
I.2.1.4. Le GGF.....	16
I.2.2. Les facteurs de croissance.....	16
I.2.2.1. L'EGF.....	16
I.2.2.1. FGF 2.....	17
I.3. Les troubles neurologiques.....	17
I.3.1. Généralités sur les troubles neurologiques.....	17
I.3.2. Les symptômes des troubles neurologiques.....	18
I.3.2.1. La dépression.....	18
I.3.2.2. L'apathie.....	19
I.3.2.3. Les symptômes maniaques.....	20
I.3.2.4. Les symptômes Psychotiques.....	21
I.3.2.5. Les changements de personnalité.....	22
I.3.2.6. Les troubles alimentaires.....	23
I.3.3. L'altération des gènes suppresseurs de tumeurs.....	24

I.4. Méthodes de dosage protéique.....	25
I.4.1. L’analyse quantitative.....	25
I.4.1.1. La spectrophotométrie.....	25
I.4.2. L’analyse qualitative.....	26

Chapitre II: Matériels et méthodes

II.1. Présentation des échantillons.....	27
II.1.1. Echantillons urinaires	27
II.1.2. Echantillons sanguins	28
II.2. Le mode opératoire.....	29
II.2.1. Réalisation de la courbe d’étalonnage.....	29
II.2.2. La dénaturation des échantillons.....	29
II.2.3. La préparation des gels.....	29
II.2.4. La migration.....	30
I.2.5. Coloration et décoloration.....	30

Chapitre III: Résultats et discussion

III.1. Résultats de la spectrophotométrie.....	31
III.2. Résultats de l’électrophorèse SDS-PAGE.....	38
IV. Conclusions et perspectives.....	44
Références bibliographiques.....	46

Table des illustrations

Figure 1: La structure du système nerveux.....	2
Figure 2: Les différentes étapes de la tumorigenèse	6
Figure 3: Schémas représentatif de la théorie de Knudson	7
Figure 4: Classement des tumeurs du tissu neuro-épithélial par l'OMS	9
Figure 5: Voies génétiques impliquées dans la progression des gliomes	10
Figure 6: Altération des voies contrôlant le cycle cellulaire	10
Figure 7: Schémas représentatif de la codéletion 1p/19q	11
Figure 8: Les voies moléculaires impliquées dans le développement des gliomes	24
Figure 9: L'implication clinique de la voie de signalisation mTOR dans le développement des tumeurs cérébrales et des troubles neurologiques.....	24
Figure 10: Courbe d'étalonnage obtenue	31
Figure 11: Histogramme de la protéinémie totale sérique entre les patients tumoraux et non tumoraux.....	32
Figure 12: Histogramme de la protéinémie totale entre les patients tumoraux selon le sexe (A) et l'âge (B)	33
Figure 13: Histogramme de la protéinémie totale sérique entre les patients tumoraux et les patients atteints de troubles	34
Figure 14: Histogramme de la protéinémie totale urinaire entre les patients tumoraux et non tumoraux.....	36
Figure 15: Histogramme de la protéinémie totale urinaire entre les patients tumoraux selon le sexe (A) et l'âge (B).....	36
Figure 16: Profils électrophorétiques sur gel de polyacrylamide à 10%, des échantillons sériques tumoraux (T) et non tumoraux (NT).	38
Figure 17: Profils électrophorétiques sur gel de polyacrylamide à 10%, des échantillons appartenant aux patients atteints de troubles neurologiques.	39
Figure 18: Profils électrophorétiques sur gel de polyacrylamide à 10%, de l'ensemble des échantillons urinaires.....	43

Les Photos originales

Photo originale 1: Image du dispositif d'électrophorèse.....	26
Photo originale 2: Ensemble des échantillons urinaires utilisés.....	27
Photo originale 3: Ensemble des échantillons sériques utilisés	28

Liste des tableaux

Tableau I : La localisation et les fonctions des différents lobes du cerveau.	3
Tableau II : La localisation et les fonctions des différentes structures du diencéphale	3
Tableau III : Les différents grades des tumeurs cérébrales et leurs grades.....	8
Tableau IV : types et localisations de tumeurs cérébrales liées à des épisodes dépressifs.....	18
Tableau V : Type et localisation des tumeurs liées a l'apathie	19
Tableau VI : Types et localisations de tumeurs cérébrales liées à des symptômes maniaques.....	20
Tableau VII : Types et localisations de tumeurs cérébrales liées à des symptômes psychotiques.....	21
Tableau VIII : Types et localisations de tumeurs cérébrales liées à des changements de personnalité.....	22
Tableau IX : Types et localisations de tumeurs cérébrales liées à des troubles alimentaire	23
Tableau X : Tableau récapitulatif des différents échantillons urinaires récoltés au service de neurochirurgie.....	27
Tableau XI : Tableau récapitulatif des différents échantillons sériques récoltés au service de neurochirurgie.....	28
Tableau XII : Résultats de la gamme étalon	31
Tableau XIII : Absorbances et concentrations protéiques des échantillons des patients atteints de troubles neurologiques	32
Tableau XIV : Absorbances et concentrations protéiques des échantillons sériques tumoraux et non tumoraux.....	34
Tableau XV : Absorbances et concentrations protéiques des échantillons urinaires des patients tumoraux et non tumoraux.....	35
Tableau XVI : Schéma récapitulatif des zones (b) et (c).	38
Tableau XVII : Schéma récapitulatif du gel à 10 % des patients atteints de troubles neurologiques.....	39
Tableau XVIII : Profils protéiques des patients atteints de Gliomes	42
Tableau XIX : Schéma récapitulatif du gel à 10 % de l'ensemble des échantillons urinaires.....	43

Liste des abréviations

(V/V): Volume/Volume.

ADN: Acide Désoxyribonucléique.

AKT: AKT8 Virus Oncogene Cellular Homolog.

AMPc: Adénosine Monophosphate Cyclique.

ARF: ADP Ribosylation Factor.

ATM: Ataxia Telangiectasia-Mutated Protein Kinase.

BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor.

BSA: Sérum Albumin Bovine.

CDK: Cyclin-Dependent Kinase.

CDKN2A: Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A.

Chk: Checkpoint Kinase.

CREB: Camp Response Element-Binding Protein.

E2F: Promoter Binding Factor.

EGFR: Epithelial Growth Factor.

ERB: Epidermal Growth Factor Receptor.

ERK: Extracellular Signal-Regulated Kinase.

Fasl: Fas Ligand.

FGF: Fibroblast Growth Factor Receptor.

GABA: Acide Γ -Aminobutyrique.

GDNF: Glial-Derived Neurotrophic Factor.

GDP: Guanosine Di-Phosphate.

GF: Growth Factor.

GGF: Glial Growth Factor.

IDH1: Isocitrate Déshydrogénase 1.

IDH2: Isocitrate Déshydrogénase 2.

ILOTS CpG: Dinucleotide Cytosine–Phosphate–Guanine.

KDa: Kilo Dalton.

LTP: Long Time Potentialisation.

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase.

MDM2: Murine Double Minute 2.

MDM4: Murine Double Minute 4.

MEK: Methyl Ethyl Ketone.

MGMT: Methylguanine Methyltransférase.

mTOR: Mammalian Target Of Rapamycin.

mTORc: Mammalian Target of Rapamycin Complex.

NF: Neurofibromatose.

NF- κ B: Nuclear Factor κ B.

NGF: Nerve Growth Factor.

NRG: Neuregulines.

NT: Neurotrophines.

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

PDGF: *Platelet-Derived Growth Factor*.

PDGFR: *Platelet-Derived Growth Factor Receptor*.

PDK: 3-Phosphoinositide-Dependent Protein Kinase.

PI3K: Phosphoinositide 3 Kinase.

PIP2: Phosphatidylinositol 3,4-Bisphosphate.

PIP3: Phosphatidylinositol 3,4,5-Trisphosphate.

PSA: Persulfates d'Ammonium.

PTEN: Phosphatase And Tensine Homolog.

RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma.

RAS: Reticular Activating System.

RB protein: Protéine Du Rétinoblastome.

RHEB: Ras Homolog Enriched In Brain.

Rpm: Rotation Par Minute.

RTK: Récepteur Tyrosine Kinase.

SDS-PAGE: Sodium Dodecyl Sulfate- Polyacrylamide Gel Electrophoresis.

SHH: Sonic HedgHodg.

TEMED: *N,N,N',N'*-Tétraméthyléthylènediamine.

TGF: Transforming Growth Factor.

TRIS: Trishydroxyméthylaminométhane.

TSC: Tuberous Sclerosis Complex.

INTRODUCTION

Introduction

Malgré l'important essor technologique réalisé dans le secteur sanitaire, les données épidémiologiques de l'OMS concernant les tumeurs cérébrales et les troubles neurologiques révèlent une augmentation du nombre de patients durant cette dernière décennie, ce qui en fait de réels problèmes de santé publique **(Louis et al., 2016)**

Une étude réalisée 1938 par Keschner concernant 530 patients atteints de tumeurs cérébrales, a permis de démontrer à travers des constatations cliniques que 78% des patients présentaient des désordres neurologiques; et que 18% n'avaient que ces troubles comme premiers symptôme de présence de ces tumeurs.

Les tumeurs cérébrales associées à des troubles neurologiques peuvent se présenter avec différents symptômes, on peut en dénombrer des changements d'humeur, des psychoses, des pertes de mémoire, des changements de personnalité, de l'anxiété ou de l'anorexie. **(Madhusoodanan, 2010)**

Les causes exactes reliant ces deux phénomènes restent toujours controversées, d'autant plus que l'étude de Keshner, a aussi démontré l'absence de relations entre la localisation du tissu tumoral et l'apparition de troubles neurologiques.

C'est pour cela que nous nous sommes proposé de réaliser une étude comparative sur les fluides biologiques d'un panel de patients tumoraux, non tumoraux et des patients atteints de troubles neurologiques, en effectuant des tests biochimiques et protéomiques à l'aide d'une méthode de dosage colorimétriques des concentrations protéiques, et la technique de l'électrophorèse SDS-PAGE pour l'identification de ces protéines, ce qui nous permettra éventuellement de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse de l'existence d'une ou plusieurs relations moléculaire(s) entre ces deux pathologies.

CHAPITRE I

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. Généralités sur le système nerveux

I.1.1 Définition

Le système nerveux est un engrenage complexe dont dépendent tous les autres organes du corps humain, il prend son origine à partir du tube neural en réponse à l'expression du gène de la mise en place du système nerveux (SHH) au cours de la quatrième semaine du développement embryonnaire. (Ross, 2014)

I.1.2 la structure du système nerveux

I.1.2.1 Le système nerveux central

Il est constitué de l'encéphale, ses rôles principaux sont la réception, l'analyse et l'intégration des informations provenant du système nerveux périphérique, puis la coordination et l'émission d'une réponse sous forme de message nerveux. C'est l'organe le plus complexe du système nerveux central, il renferme plusieurs milliards de neurones reliés entre eux par le biais de fibres nerveuses appelées axones (Kamina, 2011); il se compose de deux parties :

- **Le télencéphale**

Le télencéphale est subdivisé en deux hémisphères qui sont séparés par une profonde scissure sagittale (scissure médiane).

Ces deux derniers sont constitués du cortex (substance grise) et d'une substance blanche; Chaque hémisphère est divisé en 4 lobes par des scissures et des sillons (Figure 1), et chaque lobe est scindé en plusieurs régions appelées les aires de Brodmann. (Brodmann, 1909)

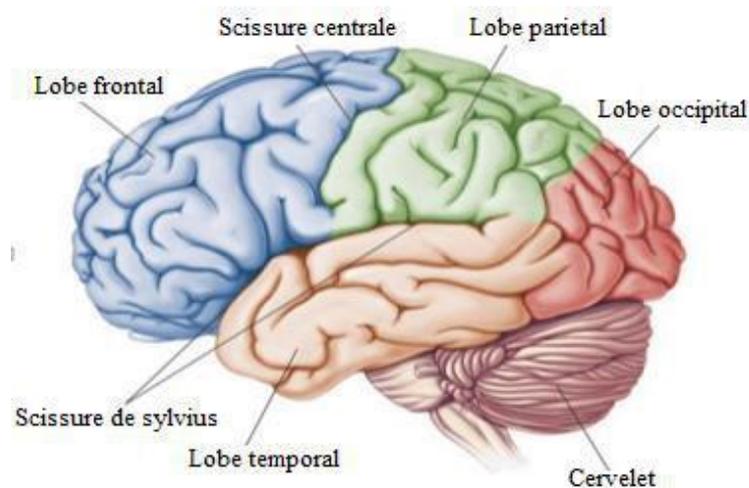


Figure 1: La structure du système nerveux (modifiée d'après Kamina, 2011)

Tableau I: La localisation et les fonctions des différents lobes du cerveau. (stuss *et al.*, 1986)

Lobe	Localisation et fonction
Le lobe frontal	il se trouvant à l'avant du cerveau, cette région est impliquée dans le contrôle volontaire des muscles squelettiques ; la Personnalité ; les processus intellectuels, la communication verbale ainsi que la prise de décisions
Le lobe temporal	Localisé sur le côté du cerveau; il comporte l'aire de Broca responsable du langage et l'aire de Wernicke qui représente une aire auditive, ces deux aires sont connectées grâce à un faisceau arqué.
Le lobe pariétal	situé à l'arrière du lobe frontal, il joue un rôle important dans la somesthésie, c'est-à-dire la perception et l'intégration de différentes modalités sensorielles (vision, toucher, audition) ; mais aussi dans la perception de l'espace et dans l'attention. Les lésions touchant cette région peuvent provoquer un changement de personnalité faisant apparaître des tendances psychotiques.
Le lobe occipital	situé à l'arrière du cerveau, ce dernier représente le centre visuel; il permet l'orientation et le traitement de l'analyse visuelle effectuée dans le cortex visuel primaire.

- **Le diencéphale**

Le diencéphale est une région autonome importante du cerveau antérieur, presque entièrement recouverte par les hémisphères cérébraux ; il comprend les structures suivantes (Tableau II):

Tableau II: La localisation et les fonctions des structures du diencéphale. (Saalman *et al.*, 2011)

Structure	Localisation et fonction
Le thalamus	Le thalamus est un organe pair situé juste au-dessous du ventricule latéral, il représente environ 80% du diencéphale. Il est le relais de tous les influx sensoriels, sauf ceux de l'odorat, vers le cortex cérébral.
L'hypothalamus	L'hypothalamus comporte plusieurs noyaux interconnectés à d'autres régions de l'encéphale, la plupart des fonctions qu'il assure sont liées à la régulation des activités viscérales incluant la régulation cardio-vasculaire, la régulation de la température corporelle, l'équilibre de l'eau et des électrolytes, les activités gastro intestinales et la faim, le sommeil et l'état de veille, la réponse sexuelle, les émotions et le contrôle des fonctions endocrines par la stimulation de l'adénohypophyse.
L'épithalamus	c'est une glande pinéale qui secrète la mélatonine, qui pourrait jouer un rôle dans le déclenchement de la puberté.
L'hypophyse (glande pituitaire)	L'hypophyse est une glande endocrine qui comprend une région antérieure, l'adénohypophyse (antéhypophyse), et une région postérieure, la neurohypophyse.

I.1.2.2 Le système nerveux périphérique :

Le système nerveux périphérique est constitué de nerfs crâniens et spinaux, des nerfs sensitifs et moteurs, qui sont issus essentiellement de la moelle et du tronc cérébral, et qui se terminent au niveau d'un ou plusieurs organes (peau, muscle, viscère, ...) ce qui permet la transmission des messages envoyés par le système nerveux central vers ces derniers. (Marieb *et al.*, 2014)

I.1.2.3. Les cellules du système nerveux

Les cellules du système nerveux sont subdivisées en deux classes les gliocytes et les neurones.

- Les gliocytes: ce sont des cellules supports, qui assurent une diversité de fonctions nécessaires au bon fonctionnement du système nerveux; on compte plusieurs types de cellules gliales :
 - Les astrocytes : Ce sont les plus abondantes et les plus volumineuses des cellules d'origine gliale, elles ont une forme étoilée avec plusieurs prolongements ; on distingue alors les astrocytes de type I, qui sont en contact avec les capillaires sanguins, et les astrocytes de type II, qui entourent les neurones et les fentes synaptiques empêchant ainsi la dispersion des neurotransmetteurs en les captant et en les métabolisant. (Sun *et al.*, 2012)
 - Les oligodendrocytes : plus petits que les astrocytes et avec moins de prolongements, elles jouent un rôle de réseau de soutien pour les neurones mais assurent surtout la myélinisation de leurs axons pour les isoler et accélérer l'influx nerveux. (Kierszenbaum, 2006)
 - Les ependymocytes : elles ont une forme cubique ou cylindrique, elles sont souvent ciliées et forment un épithélium simple qui tapisse les cavités centrales du cerveau ; elles servent à la création du liquide céphalo-rachidien et favorisent sa circulation. (Minabe *et al.*, 2015)
 - Les microglies : petites cellules généralement mobiles et en forme d'étoile, elles appartiennent au groupe des macrophages formant ainsi la principale défense immunitaire active du système nerveux central.

- Les neurones (les cellules nerveuses) : cellule amitotique exception faite de quelques zones précises où se déroule une faible mitose neuronale notamment au niveau de l'hippocampe, les neurones sont bloqués en interphase et donc ne se divisent plus ce qui en fait des cellules à longévité extrême, expliquant ainsi la rareté des tumeurs d'origine neuronale. (**Silbernagl et al., 2001**)

Ils constituent l'unité fonctionnelle du système nerveux ; et comportent trois régions distinctes (le corps cellulaire, les dendrites, les axons).

- Le corps cellulaire (soma ou pericaryon) : Il contient le noyau, le cytoplasme, les organites cellulaires ; son diamètre varie entre 5 et 120 μm selon le type de neurone.

- Les dendrites : Ce sont des extensions du pericaryon, elles servent essentiellement à augmenter la surface de réception de l'influx nerveux et sont souvent recouverts de structures en forme de bourgeons appelés épines.

- Les axons : Ce sont des prolongements du corps cellulaire, leur rôle étant de transmettre l'influx nerveux jusqu'aux terminaisons nerveuses, celles-ci sont entourées d'une gaine de myéline visant à améliorer leurs propriétés électriques.

I.1.3. Cellules cancéreuses et la tumorigénèse :

I.1.3.1. La cellule cancéreuse :

Une tumeur, ou néoplasme, représente une masse tissulaire due à une prolifération cellulaire excessive résultant d'une accumulation de mutations.

Les cellules tumorales sont connues pour avoir des caractéristiques différentes des cellules normales, suite à l'acquisition de nouvelles fonctions durant la tumorigénèse.

(Monier, 2008)

I.1.3.2. La tumorigénèse

La tumorigénèse est déterminée par un déséquilibre entre la division et l'apoptose suite à des altérations génétiques, sur deux types de gènes les (proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs connus pour leur implication dans ce processus (Blay *et al.*, 2004), qui passe par plusieurs phases (Figure 2):

- La phase d'initiation : elle se traduit par une lésion rapide et irréversible de l'ADN après exposition à un carcinogène physique, chimique ou viral.
- La phase de promotion : stimulation de la prolifération des cellules initiées par des promoteurs (infections, irritations, radiations ionisantesetc.).
- La phase de progression: Cette phase se résume par l'acquisition de nouvelles fonctions non contrôlées telles que l'indépendance, la perte de la différenciation suivie de l'invasion locale et métastatique.

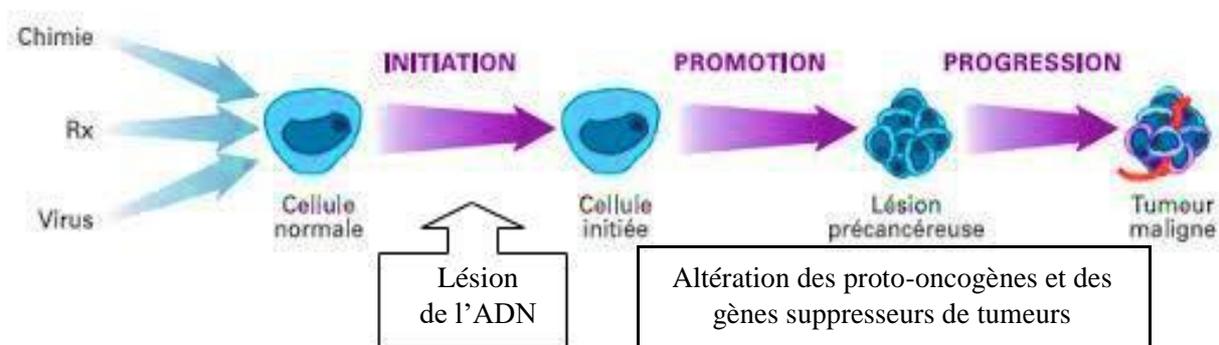


Figure 2: Les différentes étapes de la tumorigénèse (modifié d'après Coussens *et al.*, 2006).

- **Les causes de la tumorigenèse**

Il existe deux théories concernant la survenue de tumeurs :

La théorie des cellules souches cancéreuses :

Cette théorie avance l'existence de cellules souches quiescentes dans l'organisme, possédant un pouvoir de prolifération indéfini, ces dernières finiront par développer des tumeurs dans n'importe quelle partie de l'organisme (**Hartwing, 2014**).

Toutefois, des mutations des proto-oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs peuvent avoir lieu dans la lignée germinale, provoquant ainsi des prédispositions héréditaires au cancer, ce qui a donné lieu à une deuxième théorie.

- **La théorie de Knudson :**

Selon la théorie de Knudson appelée two-hit hypothesis une mutation unique héritée est rarement suffisante pour initier la tumorigenèse, c'est pour cela qu'une mutation additionnelle ou la perte d'un second allèle est requise (Figure 3) ; de plus il a été estimé qu'il fallait entre trois et sept mutations pour qu'une tumeur solide soit formée (**Knudson, 1971**).

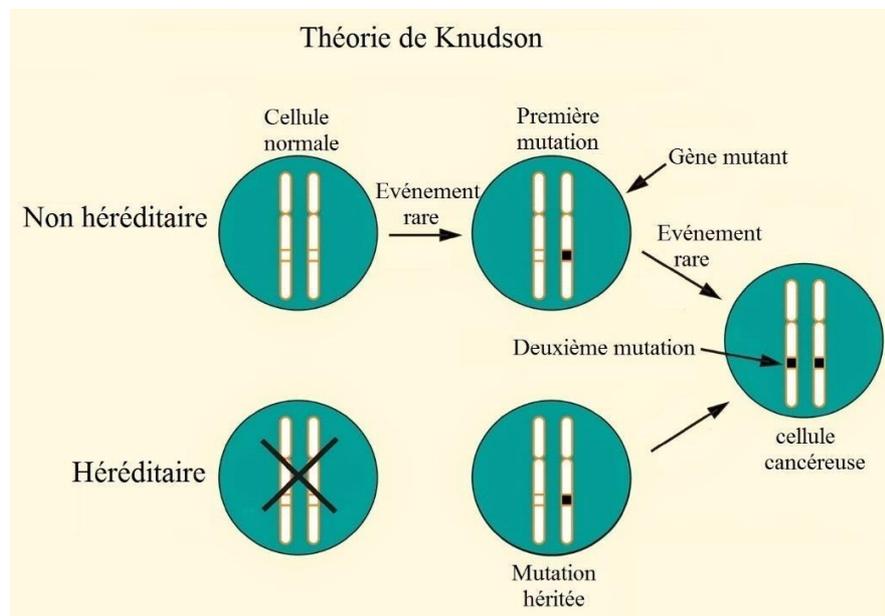


Figure 3: Schémas représentatif de la théorie de Knudson (**Knudson, 1971**).

I.1.3.3. Les tumeurs cérébrales

Les tumeurs cérébrales sont plus communément appelés les tumeurs du système nerveux central, elles se développent dans les méninges et ont un comportement différent des divers néoplasmes développés dans d'autres parties de l'organisme, du fait de leurs incapacité à métastaser dans d'autres régions de l'organisme (Tolaney, 2002).

- **Classification histologique incidence des tumeurs**

La classification des tumeurs cérébrales, est une pratique réalisée après avoir confirmé le diagnostic, et effectué un prélèvement par biopsie pour qu'elle soit analysée en anatomopathologie.

Les tumeurs cérébrales primaires, prennent origine à partir du tissu nerveux, et ont une incidence de 9 pour 100000, qui est plus élevée par rapport à l'incidence des tumeurs secondaires qui représente un rapport de 8,3 pour 100000 (Price *et al.*, 2007).

Les tumeurs cérébrales secondaires, appelées aussi tumeurs cérébrales métastatiques, sont le résultat du développement d'une métastase ayant migré d'un autre organe vers le cerveau.

La classification la plus utilisée de nos jours, est la classification mise au point par l'organisation mondiale de la santé (Tableau III) ; utilisant plusieurs paramètres, tel que l'analyse du type histologique et du comportement des cellules tumorales par rapport aux cellules saines, l'agressivité du tissu tumoral est proportionnel à son grade (Louis *et al.*, 2007).

Tableau III: Les différents grades des tumeurs cérébrales et leurs définitions (Louis *et al.*, 2007).

Grade	Description	Définition
I	Bas grade.	Les cellules cancéreuses se développent très lentement. Elles peuvent aussi être qualifiées de bénignes (non cancéreuses).
II	Bas grade à grade à grade intermédiaire.	Développement lent, mais plus rapide qu'au grade I. La tumeur se développe dans les tissus environnants.
III	Grade intermédiaire a haut grade.	le développement est plus rapide qu'au grade II. La tumeur se développe dans les tissus environnants.
IV	Haut grade	les cellules se développent rapidement; La tumeur se développe plus profondément dans les tissus environnants.

- **Classification des gliomes**

Les gliomes sont des tumeurs cérébrales du tissu neuro-épithelial (Figure 4), qui peuvent survenir à tout âge, avec un pic d'incidence entre cinquante et soixante ans ; ce sont les tumeurs les plus fréquentes avec une incidence de 6/100000 en 2015, elles occupent une proportion allant de 50 à 60 % des autres tumeurs cérébrales, avec une prédominance de glioblastomes (**Preusser et al., 2008**).

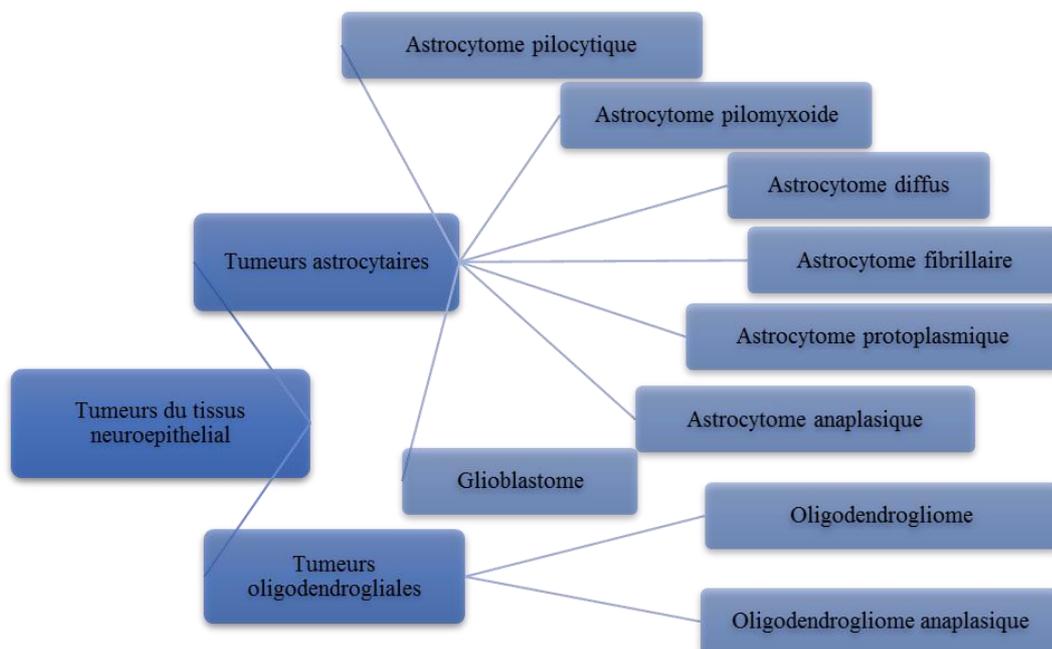


Figure 4: Classement des tumeurs du tissu neuroépithelial par l'OMS (**Preusser et al., 2008**).

I.1.4. Etiologie des tumeurs cérébrales

I.1.4.1. Les altérations génétiques et épigénétiques

Les mutations génétiques font partie intégrante des facteurs endogènes pouvant provoquer dérégulation du cycle cellulaire et activation de la prolifération tumorale (Figure 5).

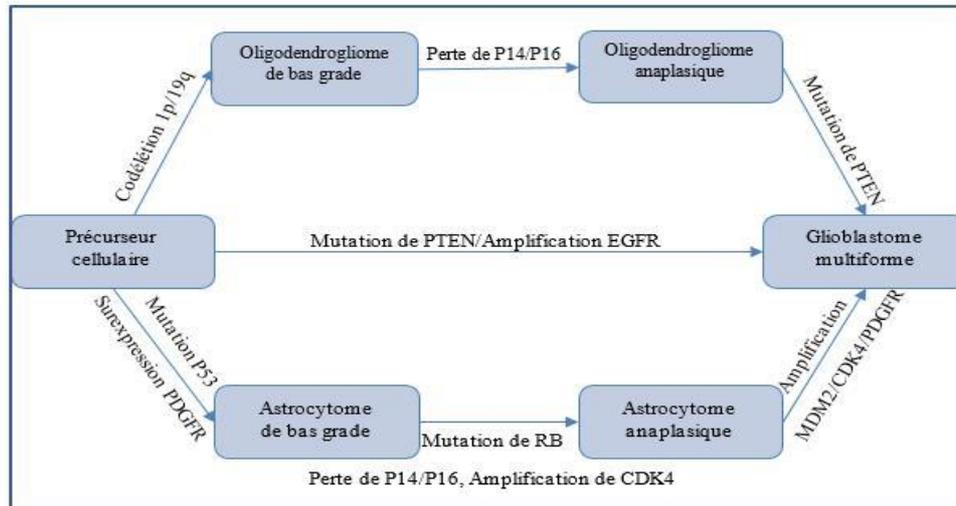


Figure 5: Les voies génétiques impliquées dans la progression des gliomes (Kleihues *et al.*, 1993).

Les voies impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire sont: la voie de la p53, celle de RB1 et celle des récepteurs tyrosine kinase (Figure 6).

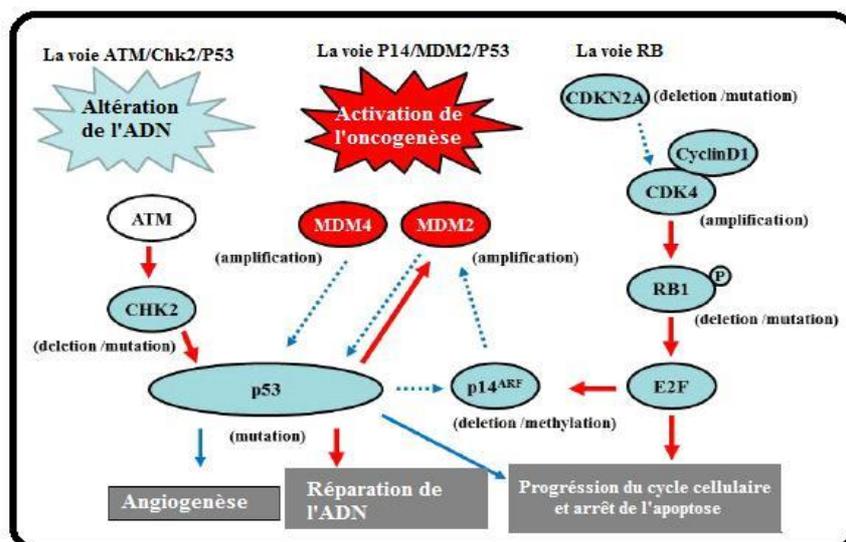


Figure 6: Altération des voies contrôlant le cycle cellulaire (Ohgaki *et al.*, 2009).

- La voie de la P53

La voie de p53 est responsable du sort des cellules face à différentes altérations de l'ADN, ou l'hypoxie, par l'arrêt du cycle cellulaire et le déclenchement d'un système de réparation ou l'apoptose (**Hede et al, 2011**).

La voie de la P53 peut être inactivée par le biais de plusieurs mécanismes :

- La mutation du gène de la p53, (ce cas est observé des cas d'astrocytomes),
- L'amplification de MDM2 et MDM4.
- L'inactivation de p14/ARF.

- Altérations de la voie RB1 :

La protéine du rétinoblastome promeut l'avancée du cycle cellulaire par la libération du facteur E2F, suite à sa phosphorylée par le complexe Cycline D1/CDK4/CDK6.

La dérégulation de l'activité de la protéine RB peut avoir lieu suite à l'inactivation de RB1, l'amplification de CDK, ou bien l'inactivation de p16/CDKN2A, qui inhibe CDK4.

- Altération des facteurs de croissance :

Les facteurs de croissance activent principalement les voies de signalisation oncogéniques Ras/MAPK et PI3K/AKT.

Des mutations touchant ces facteurs peuvent déréguler ces deux voies, et ce de plusieurs manières :

-La surexpression de (PDGF/PDGFR). -L'amplification ou mutation du facteur de croissance.

-L'inactivation de PTEN qui inhibe la voie de signalisation PI3K/AKT (**Furnari et al., 2007 ; Sanson et al, 2004**).

- La mutation du gène IDH1

La mutation du gène *IDH1* (et plus rarement du gène *IDH2*) codant pour l'isocitrate déshydrogénase, affecte la majorité des gliomes de grade II et III (**Chitneni, 2016**).

Les mutations d'IDH (*IDH1* et *IDH2*) sont associées de façon constante à la codélétion 1p19q L'enzyme IDH mutante produit le D-2-hydroxyglutarate (D-2HG) qui s'accumule dans la cellule tumorale (**Yan et al., 2009**).

- La codéletion 1p19q

C'est une altération génomique précoce trouvée dans 60 à 80% des oligodendrogliomes; elle correspond à une translocation centromérique déséquilibrée $t(1;19)(q10;p10)$, ce qui se traduit sur le plan génomique par une perte complète des chromosomes 1p et 19q (Soffieti *et al.*, 2010) (Figure 7).

Il est important de distinguer la perte complète des chromosomes 1p et 19q des pertes partielles, afin de mieux diagnostiquer la nature du tissu tumoral ; car au contraire les pertes partielles sont souvent retrouvées dans les astrocytomes (Sanson., 2016).

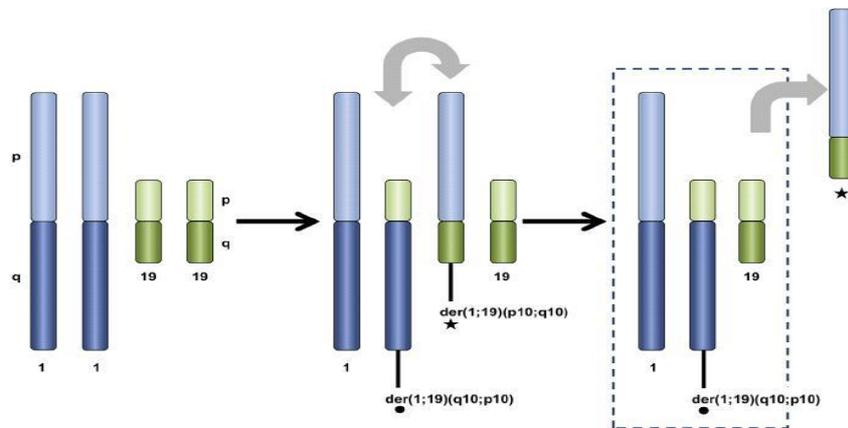


Figure 7: Schémas représentatif de la codéletion 1p/19q (Pinkham *et al.*, 2015).

Plusieurs études menées sur le plan de l'épigénétique ont pu démontrer l'importance de ces facteurs dans l'identification des altérations moléculaires récurrentes dans les tumeurs cérébrales.

- Méthylation du promoteur du gène de la MGMT

De nombreux gènes suppresseurs de tumeur sont inactivés par la méthylation d'îlots CpG situés en 5' de leur promoteur, ce qui inhibe leur expression ; comme c'est le cas du gène de la méthyl guanine méthyltransférase (MGMT), une enzyme qui s'oppose à l'action des alkylants (Ducray, 2008).

I.2. La neuroplasticité :

La neuroplasticité constitue l'ensemble de manifestations permettant la modification et le remodelage des différents schémas neuronaux, que ce soit pendant la période de développement embryonnaire ou lors des processus visant à la récupération fonctionnelle post lésionnelle (**Nieoullon., 1999**).

Une multitude d'étapes du développement cérébral, sont modulées par des molécules d'origine protéique (**Miller, 2009**).

Certaines de ces molécules sont importantes dans le maintien des connexions neuronales chez l'adulte par la mise en place de processus visant à la réparation du système nerveux en cas de dommages; on peut diviser ces molécules en deux classes :

I.2.1. Les facteurs neurotrophiques :

I.2.1.1. Les neurégulines: ce sont une famille de glycoprotéines comportant six isoformes (NRG1-6,) codés par six gènes différents ; ces facteurs sont connus pour leurs implications dans le développement neurologique et l'homéostasie de l'activité cérébrale (**Hobbs et al., 2002**).

NRG1 est considéré comme étant le principal élément de cette famille de glycoprotéines; de par ses fonctions importantes dans la neuroplasticité (**Liu et al., 2005**).

Ce facteur d'environ 44 KDa est connu pour son rôle dans la stimulation de la croissance des cellules de Schwann et l'induction de l'expression des récepteurs cholinergiques via l'activation des récepteurs kinases ErbB (**Corfas et al., 2004**).

La liaison NRG1/ (ErbB 2-4), est impliquée dans les processus de la différenciation gliale, la migration des cellules, la myélinisation des neurones et la plasticité synaptique via l'activation de diverses voies de signalisation tel que : la voie des PI3k-AKT, les Ras-MAP kinase, ainsi que les voie Raf, Mek et Erk (**Esper et al., 2006**).

Il a été prouvé par diverses études, que des mutations pouvaient déréguler les fonctions biologiques remplies par ces complexes NRG1/ (ErbB 4); ce qui serait à l'origine de l'apparition de troubles neurologiques tels que : la schizophrénie, des troubles bipolaires ou encore la dépression ; toutefois, les mécanismes exactes de ces interactions restent encore inconnus (**Stefansson et al., 2002 ; Walsh et al., 2008**).

I.2.1.2. Les neurotrophines : sont une grande famille de facteurs neurotrophiques de bas poids moléculaires comprenant le NGF, le BDNF, la Neurotrophine 3, la Neurotrophine (4/5) et la Neurotrophine 6 ; ces facteurs sont impliqués dans la neuroplasticité et le développement cérébral, en se liant avec une famille de récepteurs appelé les Trk (**Jing et al., 1996 ; Treanor et al., 1996**).

C'est en formant différents complexes tel que : (NGF/TrkA), (BDNF/TrkB), (NT4/5/TrkB) et (NT3/TrkA,B,C) via le récepteur P75^{NTR}, que des cascades de signalisations activent des seconds messagers (les CREB et FasL) responsables de la neuroplasticité, la survie et le développement des cellules neuronales et des excroissances axonale ; ainsi que les voies de la P53 et NF-κB régulant la survie cellulaire et l'apoptose (**Reichardt, 2006**).

Plusieurs de ces facteurs sont à l'origine de la survenue de troubles neurologiques, le NGF et le BDNF sont considérés comme étant les plus actifs.

I.2.1.2.1. Le BDNF: c'est une protéine neurotrophique dont le gène est situé sur le chromosome 1 chez les humains ; elle résulte du clivage d'un précurseur pré pro-BDNF en une protéine pro-BDNF de 35kD qui est ensuite clivée en BDNF pesant approximativement 14kDa ; la pro-BDNF et la BDNF mature activent différentes voies de signalisations intracellulaires (**Waterhouse et al., 2009**).

Cette protéine détient un rôle critique dans plusieurs fonctions au sein du cerveau; elle favorise la survie des cellules endothéliales, elle permet la néo-vascularisation des tissus ischémiques, et induit la croissance et le développement des cellules gliales (**Binder et al., 2004**).

Le BDNF intervient aussi dans la modulation des neurones GABAérgiques, il inhibe les sécrétions de ce neurotransmetteur, pour améliorer les transmissions synaptiques

(**Wardle et al., 2003**).

Le BDNF agit à travers deux récepteurs :

Le récepteur tyrosine kinase TrkB qui crée une activité poste synaptique importante via la voie des AMPc en induisant le développement et l'activation du calcium glial, et le recrutement des cellules dérivées de la moelle osseuse créant ainsi une néo angiogénèse (**Heider et al., 2003**).

La liaison du BDNF au récepteur P75^{NTR} active les voies NF- κ B et Jun kinases via les (TNFR) dans le but d'initier le processus apoptotique (**Hempstead, 2007**).

I.2.1.2.2. Le NGF: est un facteur neurotrophique de 13 KDa, souvent associé au BDNF, il a initialement été étudié pour son rôle clé dans la régulation de l'innervation périphérique (**Berry et al., 2012**).

Il est impliqué dans la plasticité psycho-endocrine, en plus d'être essentiel dans le développement et la maintenance des neurones sensoriels ; et la régulation des neurones cholinergiques.

Le NGF a aussi un rôle dans la formation du circuit de la douleur, c'est pour cela d'ailleurs qu'il influe sur les neurones dopaminergiques via les récepteurs p75 et TRK A (**Fischer et al., 1987**).

Durant le développement embryonnaire, le NGF et le BDNF, régulent l'apoptose, les connections synaptiques, et modulent la morphologie des dendrites (en plus de participer à la plasticité neuronale via d'autres neurones dépendants de son activité) (**Seidel et al., 2013**).

Ils jouent aussi un rôle clé dans la modulation de la plasticité neuronale en protégeant le système nerveux central contre les stimuli environnementaux durant la période prénatale (durant cette période le système nerveux central est particulièrement sensible à ces stimuli).

I.2.1.3. Le GDNF: (Le glial cell line-derived neurotrophic factor), est un facteur neurotrophique faisant partie de la super famille des TGF β , dont le gène est situé sur le chromosome 5, il est souvent retrouvé dans les cas de glioblastomes (**Pertusa et al., 2008**).

Ce facteur est exprimé à la fois par les neurones et les cellules astrocytaires, il joue un rôle important dans la survie et la plasticité des neurones, en agissant sur le complexe de récepteurs GFR α -1/Ret (**Chalazonitis, 2004**).

En plus d'agir sur les neurones cholinergiques, le GDNF astrocytaire, améliore les neurotransmissions dopaminergiques et sérotoninergiques en augmentant les taux de dopamine et de sérotonine (**Zurn et al., 1994**).

I.2.1.4. Le GGF: C'est un isoforme du facteur neurotrophique NGR 1, qui occupe un rôle important dans la neuroplasticité.

Synthétisé par divers neurones du système nerveux central, elle est impliquée dans l'initiation de la division mitotique des cellules progénitrices des oligodendrocytes, et la survie des oligodendrocyte et des astrocytes de type II (**Canoll et al., 1996**).

Ces facteurs agissent via la phosphorylation des récepteurs tyrosine kinase (ErbB 2, 3, 4), ce qui provoque le déclenchement de plusieurs cascades de signalisations, tel que les voies des PI3K et de la serine/thréonine AKT (**Chalazonitis, 2011**).

D'autres études ont montré que la formation du complexe GGF/NRG était responsable de la myélinisation des cellules de Schwann pendant le développement embryonnaire mais aussi en réponse à des lésions cérébrales chez l'adulte (**Levi et al., 1995; Morrissey et al., 1995; Trachtenberg et al., 1996**).

I.2.2. Les facteurs de croissance :

I.2.2.1. L'EGF : (facteur de croissance épidermique), c'est une hormone protéique d'un poids moléculaire de 6,4 KDa dont le gène est situé sur le chromosome 4, il stimule la prolifération et la survie de plusieurs types cellulaires dont les neurones en plus d'induire la croissance des prolongements des neurones (**Hubert, 2006**).

Ce facteur agit sur les neurones du cortex cérébral, et du cervelet en se liant à son récepteur EGFR activant ce dernier, leur activité tyrosine kinase induit la propagation d'une signalisation intracellulaire qui active les voies des MAPK et PI3K, lesquelles agissent sur la prolifération et la survie des neurones (**Yamada et al., 1997**).

I.2.2.1. FGF 2 : c'est un facteur antigénique et mitogène des cellules endothéliales, il est impliqué dans l'activation de la voie des MEK/ERK qui induit la neurogenèse lors de son activation par NT3 et le BDNF (**Zhao et al., 2007**).

I.3. Les troubles neurologiques :

I.3.1. généralités sur les troubles neurologiques

D'après l'organisation mondiale de la santé, Les troubles neurologiques sont des maladies du système nerveux central ou périphérique, qui touchent plusieurs régions du cerveau (la moelle épinière, les nerfs crâniens, les nerfs périphériques, les racines nerveuses, le système nerveux végétatif, la jonction neuromusculaire et les muscles), et qui causent environ 6,2 millions de décès chaque année (**Dua et al., 2006**).

De nombreuses infections de diverses origines (virale, bactérienne, parasitaire ou fongique) sont souvent la cause de ces désordres, d'autres recherches menées plus récemment supposent que les tumeurs cérébrales, pourraient être une éventuelle origine bien que cet évènement soit rare (**Tyrrell et al., 1979**).

Les troubles neurologiques associés à des tumeurs cérébrales, peuvent se présenter sous plusieurs formes, les symptômes plus fréquents étant : la dépression, l'apathie, les manies, les psychoses, les changements de personnalité et les troubles alimentaires (Tableaux IV - IX).

Les premières recherches concernant les relations présentes entre les tumeurs cérébrales et les troubles neurologiques remontent aux années 1930, mais les causes exactes reliant ces deux pathologies restent toujours inconnues.

Cependant, plusieurs hypothèses ont été posées pour tenter de les expliquer, incluant le rôle important des facteurs neurotrophiques dans la régulation des troubles neurologiques.

Parmi les hypothèses on peut citer :

- La diminution du taux des facteurs neurotrophiques tel que le BDNF.
- Mutation des suppresseurs de tumeurs des voies de signalisation PI3K/AKT et RAS/MAPK.

I.3.2. Les symptômes des troubles neurologiques

I.3.2.1. La dépression

La dépression peut apparaître durant les différentes étapes de la tumorigenèse cérébrale (Mainio et al 2005).

Selon Mainio et al, la dépression a été retrouvée chez 44% de tous les patients atteints de tumeurs cérébrales, (Mainio et al 2011) et a été associée à une dévalorisation de soi, un dysfonctionnement cognitif, une durée et une qualité de vie réduite (Rooney et al., 2011).

Les tumeurs du lobe frontal gauche ont été considérées comme étant les plus souvent associées à la dépression et à l'akinésie (tendance à l'immobilité) (Belyi et al., 1987).

Tableau IV: Les types et localisations de tumeurs cérébrales liées à des épisodes dépressifs.

Type de tumeur	Localisation	symptômes
Méningiome	Lobe frontal bilatéral	Dépression et incontinence urinaire.
Astrocytome de grade IV	Lobe frontal droit	Dépression sévère.
Astrocytome de grade I	Lobe temporal droit	Dépression.
Méningiome	Lame criblée droite	Dépression, apathie.
Tumeur épidermoïde	Lobe pariétal	Dépression troubles de la mémoire de la motivation et de la concentration, insomnies, augmentation de l'appétit, maux de tête.
Méningiome	Apex du lobe temporal	Dépression, anxiété, insomnies, maux de tête, nausées, vomissements, hémiparésie.
Tumeur gliale	Lobe temporal gauche	Dépression, anxiété, maux de tête
Glioblastome multiforme	Lobes frontal et temporal gauches	Dépression, anhédonie, baisse d'énergie, insomnies, idées suicidaires.
Méningiome	Lobe fronto-temporal droit	Dépression, symptômes parkinsoniens.
Glioblastome multiforme	Lobe frontal droit	Dépression, délires.
Glioblastome multiforme	Thalamus droit	Dépression, maux de tête, perte de la mémoire.
Astrocytome	Tronc cérébral ponto-mésencéphalique	Dépression, manies, idées suicidaires, irritabilité, culpabilité, sentiments de grandeur, insomnies, hallucinations olfactives.
Tératome	Hypothalamus	Anorexie nerveuse, dépression.
Astrocytome	Lobe frontal droit	Manque de la communication, dépression, signes neurologiques.
Méningiome	Lobe fronto-pariétal gauche	Dépression, illusions.
Hémangioblastome	Cervelet	Dépression, symptômes psychosomatiques.
Méningiome	Lobe temporal droit	Dépression et anxiété suivies d'hallucinations visuelles.
Glioblastome multiforme	Lobe temporo-pariétal gauche	Symptômes dépressifs, épisodes de rage, troubles de la mémoire à court terme, pensées abstraites, maux de tête, désorientation, hémiparésie.
Méningiome	Lobe frontal	Dépression.
Glioblastome multiforme	Lobe fronto-temporal gauche	Agoraphobie associée à des crises de panique, dépression importante.
Astrocytome	Lobe fronto-temporal	Accès de rage, boulimie, comportements sexuels brutaux et irrépressibles, périodes de dépression accompagnées de tentatives de suicide.
Méningiome	Lobe frontal bilatéral	Dépression et incontinence urinaire.

Le système cholinergique joue un rôle dans le néocortex grâce à des projections d'acétylcholine provenant des noyaux basaux de Meynert, à partir d'un précurseur glucose vers plusieurs régions de l'organisme, conditionné par le taux de BDNF.

Au sein des neurones dopaminergiques, le BDNF active le récepteur Trk B via des facteurs de croissance, cela déclenche la voie de signalisation MEK/ERK qui active le facteur mTORC1 ce qui conduit à la synthèse des protéines neuronales responsables de la croissance des dendrites augmentant ainsi les sécrétions de dopamine (Collo *et al.*, 2015).

Une étude menée par Lee et al en 2010, a démontré que le taux de BDNF dans le sérum sanguin était élevé, et cela grâce à la dégranulation des plaquettes qui en sont riches ; mais aussi et surtout que cette concentration était faible chez les personnes souffrant de troubles neurologiques.

Le système cholinergique joue un rôle dans les phénomènes de LTP (long time potentialisation), une diminution du taux de BDNF pourrait être liée à des troubles de la mémoire, des épisodes mnésiques ou la dépression (Panja *et al.*, 2014).

I.3.2.2. L'apathie

Tableau V: Types et localisations de tumeurs cérébrales liées à l'apathie.

Type de tumeur	Localisation	Symptômes
Méningiome	Région sub-frontale médiane	Changement de la personnalité, irritabilité désinhibition, impulsivité.
Méningiome bénin	Lobe frontal bilatéral	Apathie, négligence de soi.
Lymphome immunoblastique	Lobe frontal gauche et corps calleux	Apathie, irritabilité, hémiparésie de la cote droite.
Adénome pituitaire a cellules gonadotropiques	Thalamus et colonnes fornicales	Apathie, amnésie, manque affectif.
Méningiome	Selle turcique	Euphorie, apathie.
Méningiome	Lame criblée droite	Dépression, apathie.

L'apathie doit être distinguée de dépression et des syndromes de fatigue chronique ; les patients souffrant qui en souffrent ressentent une fatigue chronique et le manque de motivation (Weitzner *et al.*, 2005); Cela peut être associé à une déconnexion entre le lobe frontal et les zones para limbiques, ou bien à des dommages dans ces régions (Craig *et al.*, 1996 ; Marine *et al.*, 1996).

I.3.2.3. Les symptômes maniaques

En plus de la dépression les tumeurs cérébrales peuvent également causer d'autres symptômes liés l'humeur, tels que la manie.

Des rapports montrent que, bien que la dépression ait été associée à des tumeurs du lobe frontal gauche, les troubles maniaques sont plus communément liés à des tumeurs localisées au niveau du lobe frontal droit (**Robinson et al., 1988**).

Les patients atteints de ce type de tumeurs présentent des caractéristiques telles que l'euphorie et sous-estimation de l'importance de leur maladie (**Belyi et al., 1987**).

Tableau VI: Types et localisations de tumeurs cérébrales liées à des symptômes maniaques

Type de tumeur	Localisation	Symptômes
Kyste neuroepithelial	Troisième ventricule	Hallucinations visuelles, impression de grandeur, logorrhée.
Cavernome	Pont caverneux	Changement de la personnalité, agitation psychomotrice, augmentation de la logorrhée et de la libido, insomnies.
Astrocytome	Tronc cérébrale	Dépression, manies, idées suicidaires, irritabilité, sentiment de culpabilité, impression de grandeur, insomnies, hallucinations olfactives.
Glioblastome multiforme	Lobe temporal droit	Episodes maniaques, traits psychotiques, pas de signes neurologiques.
Glioblastome multiforme	Lobe temporal bilatéral	Symptômes maniaques.
Neurinome	Nerf auditif	Troubles bipolaires.
Méningiome	Nerf olfactif	Euphorie.

Des projections de noradrénaline provenant du locus coeruleus vers le reste du système nerveux jouent un rôle dans le maintien d'un tonus émotionnel.

Un accroissement de l'activité noradrénergique pourrait être lié à l'apparition de symptômes maniaques.

I.3.2.4. Les symptômes Psychotiques

Tandis que les symptômes de l'humeur sont les plus courants, pour avoir été diagnostiqués dans 36 % des cas, des symptômes psychotiques ont été décelés chez 22 % des patients (Madhusoodanan *et al.*, 2010).

Ces tumeurs ont été localisées dans différentes régions du cerveau (cortex cérébral, l'épiphyse et l'hypophyse).

L'hypophyse est considérée comme l'emplacement le plus commun pour les symptômes psychotiques, cependant, dans une autre étude, les tumeurs du lobe temporal ont été étroitement liées à des manifestations psychotiques (filley *et al.*, 1995).

Tableau VII: Types et localisations de tumeurs cérébrales liées à des symptômes psychotiques

Type de tumeur	Localisation	Symptômes
Astrocytome	Lobe temporal droit	Psychoses, hallucinations auditives, automutilation.
Gliome	Cervelet	Hallucinations visuelles et auditives, rires spasmodiques.
Papillome	Quatrième ventricule et plexus choroïde	Léthargie, anhédonie, illusions de persécution, hallucinations auditives.
Méningiome	Lobe pariétal droit	. Schizophrénie et psychoses.
Oligodendrogliome anaplasique	Lobe temporal gauche	Schizophrénie.
Kyste intra cérébral	Lobe temporal gauche	Dépression, psychoses.
Glioblastome multiforme	Lobe temporal gauche	Schizophrénie.
Métastases	Cervelet	Hallucinations visuelles complexes, troubles du sommeil.
Adénome	Hypophyse	Hallucinations, production d'hormones pituitaires.
Glioblastome multiforme	Thalamus postérieur	Hallucinations.
Méningiome pinéal	Epiphyse	Maux de tête, symptômes psychotiques.
Tuberculome	Lobe occipitale	Hallucinations visuelles, palinopsie, maux de tête.
Germinome	Ganglion basal bilatéral	Symptômes psychotiques et obsessifs-compulsifs, faiblesse de la cote gauche, diabète insipide.
Papillome	Troisième ventricule et plexus choroïde	Psychoses, hallucinations, agression, violence.
Méningiome	Angle ponto-cérébelleux	Illusions de persécution, hallucinations visuelles et auditives, incontinence convulsions.
Oligoastrocytome de bas grade	Lobe temporal	Symptômes psychotiques.
Métastatiques	Lobe pariéto-occipital	Idées paranoïaques, irritabilité, troubles de la mémoire à court terme.
Méningiome	Ventricule latéral droit	Changement de personnalité suivies par des illusions paranoïdes.
Méningiome	Lobe occipital bilatéral	Schizophrénie chronique, accès de rage.
Craniopharyngiome	Complexes kystique	Hallucinations visuelles.
Astrocytome	Lobe temporal droit	Hallucinations visuelles.

La complexité de la signalisation qui entre en jeu lors de la présence de symptômes psychotiques, rend le diagnostic de son origine complexe.

La sérotonine est un neurotransmetteur résultant de la transformation de son précurseur tryptophane dans les noyaux du raphé situés dans le bulbe rachidien, elle sert à la régulation de plusieurs fonctions telles que les comportements sexuels et alimentaires, le cycle circadien, la thermorégulation, l'anxiété, et la douleur.

La sérotonine active la voie des AMPc, en se liant à son récepteur membranaire, celui-ci initie la formation des protéines synaptiques, ce qui augmente le taux des CREB, qui elles provoquent l'expression du gène du BDNF, et donc augmentent la neurogenèse et la synaptogenèse (Martinowich *et al.*, 2008).

Un accroissement de l'activité sérotoninergique est associé à des comportements obsessionnels compulsifs, des tics et à la schizophrénie ; alors qu'une décroissance de l'activité de cette dernière serait liée à la dépression.

I.3.2.5. Les changements de personnalité

Tableau VIII: types et localisations de tumeurs cérébrales liées à des changements de personnalité.

Type de tumeur	Localisation	Symptômes
Kyste ventriculaire	ventricules	Changement de la personnalité et hypersexualité
Plasmocytome	Extra médullaire avec infiltration de la dure-mère	Changement de la personnalité, troubles de la mémoire, baisse de la concentration
Méningiome	lobe frontal	Symptômes frontaux.
Métastases	Lobe frontal	Changement de la personnalité difficultés à marcher incontinence.
Astrocytome	Lobe orbito-frontal gauche	Désinhibition
Inconnu	Lobe frontal bilatéral	En retrait, comportements inappropriés.

Des lésions du lobe frontal et les kystes ventriculaires peuvent provoquer des changements de la personnalité, cela peut inclure une désinhibition, une hypersexualité, et des comportements agressifs, cela pourrait être dû à une baisse du taux de sérotonine ciblant le cortex frontal et la moelle épinière (Boele *et al* 2015).

I.3.2.6. Les troubles alimentaires

Une perte de poids et une diminution de l'appétit peuvent être les premiers signes d'avertissement de la présence d'une tumeur cérébrale.

Cela peut être confondu avec symptômes de l'anorexie nerveuse, en particulier chez les jeunes femmes, ce qui peut conduire à une erreur de diagnostic.

Ces tumeurs peuvent être localisées dans de nombreuses régions du cerveau, mais les néoplasmes hypothalamiques sont considérés comme étant les plus susceptibles de causer des troubles alimentaires (**Madhusoodanan et al., 2010**).

Tableau IX: Types et localisations de tumeurs cérébrales liées à des troubles alimentaires

Type de tumeur	Localisation	Symptômes
Craniopharyngiome	Épiphyse	Désordres alimentaires.
Craniopharyngiome	Troisième ventricule	Désordres alimentaires.
Hémangiome caverneux	région frontale du sillon latéral droit	Anorexie nerveuse.
Tératomes	Hypothalamus	Anorexie nerveuse atypique, symptômes dépressifs.
Tératome	Troisième ventricule	Anorexie nerveuse.
Angiome	Lobe temporo-basal	Symptômes d'anorexie suivie de convulsions et de psychoses.
Craniopharyngiome	Hypothalamus	Anorexie nerveuse.
Pinéalome	Hypothalamus	Anorexie nerveuse.
Craniopharyngiome	Hypothalamus	Anorexie nerveuse.
Pinéalome	Hypothalamus	Anorexie nerveuse.
Gliome	Hypothalamus	Anorexie nerveuse.

L'hypothalamus est le siège du contrôle des réflexes alimentaires, et des expériences menées sur des modèles animales par (**Hashimoto et al., 2005a**), ont démontré l'existence d'une relation entre les taux de BDNF et les désordres alimentaires, cette étude montre que la diminution ou l'absence de BDNF, provoque l'augmentation d'hormones responsables de l'hyperphagie tel que, la leptine, l'insuline, le glucose, et le cholestérol, provoquant une prise de poids.

Cela nous laisse supposer, que les troubles de l'anorexie nerveuse associés à des tumeurs cérébrales, pourraient être la conséquence d'une augmentation du taux de BDNF dans l'hypothalamus.

I.3.3. L'altération des gènes suppresseurs de tumeurs :

Les voies de signalisation PI3K/AKT et RAS/MAPK, sont des voies induites par l'activation des récepteurs tyrosine kinase (PDGFR/EGFR); dans le cas normal, ces voies servent à initier le développement, la prolifération et la survie cellulaire (Figure8) (Huse *et al.*, 2010).

Leurs régulation se fait grâce à des gènes tels que PTEN, TSC1/2 et NF1, qui les inhibent en cas d'accumulation de mutations, et cela pour éviter le développement de tumeurs (Ehninger, 2011).

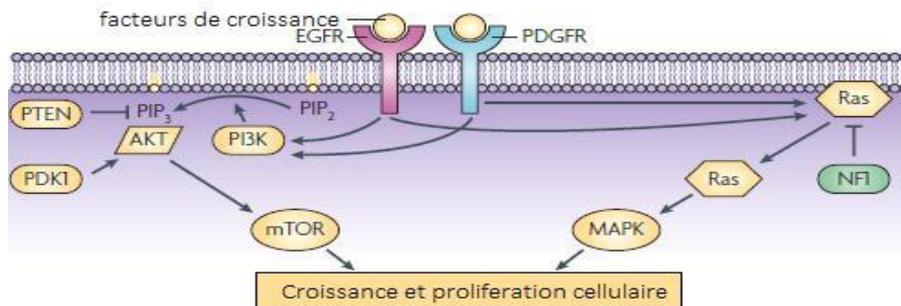


Figure 8: Les voies moléculaires impliquées dans le développement des gliomes (Huse *et al.*, 2010).

Dans le système nerveux central, le facteur mTOR est considéré comme le régulateur clé dans le maintien du caractère d'auto-renouvellement des cellules souches via mTORC1, et l'initiation de la neurogenèse et la gliogenèse via le facteur mTORC2 (Easley, 2010).

De récentes études ont montré que des mutations touchant les gènes suppresseurs de tumeurs en amont du facteur mTOR, cités ci-dessus, seraient à l'origine d'un déséquilibre des fonctions de celui-ci, provoquant l'apparition de tumeurs cérébrales associées à des troubles neurologiques (Figure 9) (Lee, 2015).

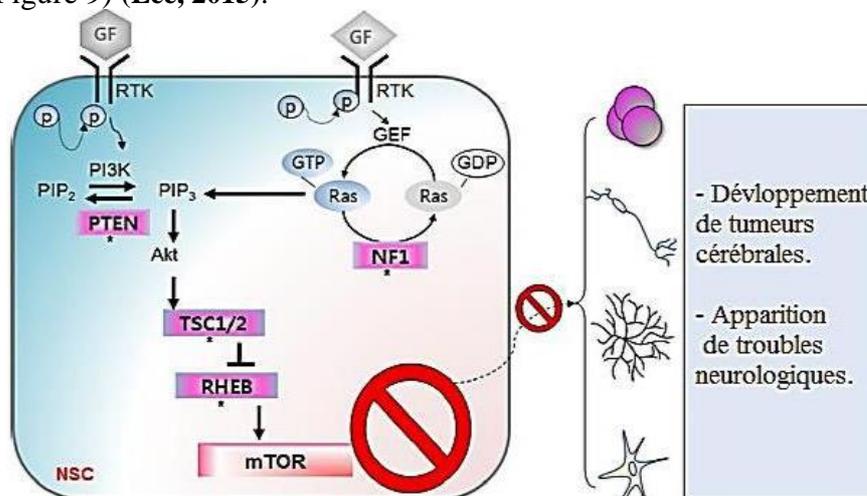


Figure 9: L'implication clinique de la voie de signalisation mTOR dans le développement des tumeurs cérébrales et des troubles neurologiques (Lee, 2015).

I.4. Méthodes de dosage protéique :

I.4.1. L'analyse quantitative

I.4.1.1. La spectrophotométrie

Pour déterminer la concentration totale de protéines dans un mélange complexe par spectrophotométrie d'absorption, des méthodes colorimétriques sont souvent employées à cause de leurs nombreux avantages, ces méthodes sont basées sur la réaction d'agents chromophores avec les liens peptidiques ou avec certains acides aminés des protéines.

Cette réaction donne lieu à une coloration (dans la région visible) dont l'absorbance est directement proportionnelle à la concentration de la protéine; les méthodes les plus utilisées pour quantifier les protéines sont celles de Biuret, Lowry et Bradford (**Fields et al., 1970**).

- **Méthode de Biuret**

Méthode de dosage colorimétrique des protéines basée sur la liaison des ions Cu^{2+} (ajoutés sous forme de sulfate de cuivre) aux atomes d'azote des liens peptidiques de la protéine liées au réactif de Gonall dans des conditions de pH alcalin, produisant ainsi un complexe de couleur mauve avec absorption maximale à 540-550 nm (**Smith, 1989**).

Cette méthode possède un seuil de quantification élevé, ce qui la rend inadéquate pour notre étude qui se base sur les protéines de faible poids moléculaire.

- **Méthode de Lowry**

La méthode de Lowry est une méthode spectrophotométrique, qui repose sur l'ajout du réactif de Folin-Ciocalteu, servant à réduire la tyrosine et le tryptophane, conduisant à la formation d'un complexe coloré bleu foncé dont on mesurera l'absorbance entre 650 et 750 nm.

Cette méthode est sensible de 10 à 200 $\mu\text{g/ml}$ de protéines; mais lente et compliquée à réaliser; de plus le réactif utilisé n'interagit pas seulement avec les protéines il peut aussi interagir avec les composants du gel ce qui complique la lecture des bandes (**lowry et al., 1951**).

- **Méthode de Bradford**

La méthode de Bradford est une autre technique de dosage colorimétrique des protéines, il est basé sur la liaison du bleu de coomassie G250 (colorant dilué) avec les acides aminés des protéines par des liaisons non-covalentes, dans des conditions acides, produisant ainsi une coloration bleu qui absorbe a une longueur d'onde de 595 nm, et dont l'intensité est proportionnelle à l'absorbance (**Bradford, 1976**).

La forme non complexée du réactif de Bradford absorbe à une longueur d'onde de 465 nm.

Cette méthode est la plus adéquate à notre étude du faite de sa sensibilité (de 1 μ g/ml a 1,5mg/ml), de sa simplicité et de sa réalisation.

I.4.2. L'analyse qualitative

- **L'électrophorèse SDS-PAGE**

C'est une méthode qualitative de dosage protéique, qui consiste à les faire migrer les fractions protéiques dans un gel de polyacrylamide sous l'influence d'un champ électrique, permettant ainsi leur séparation (**Laemmli, 1970**).

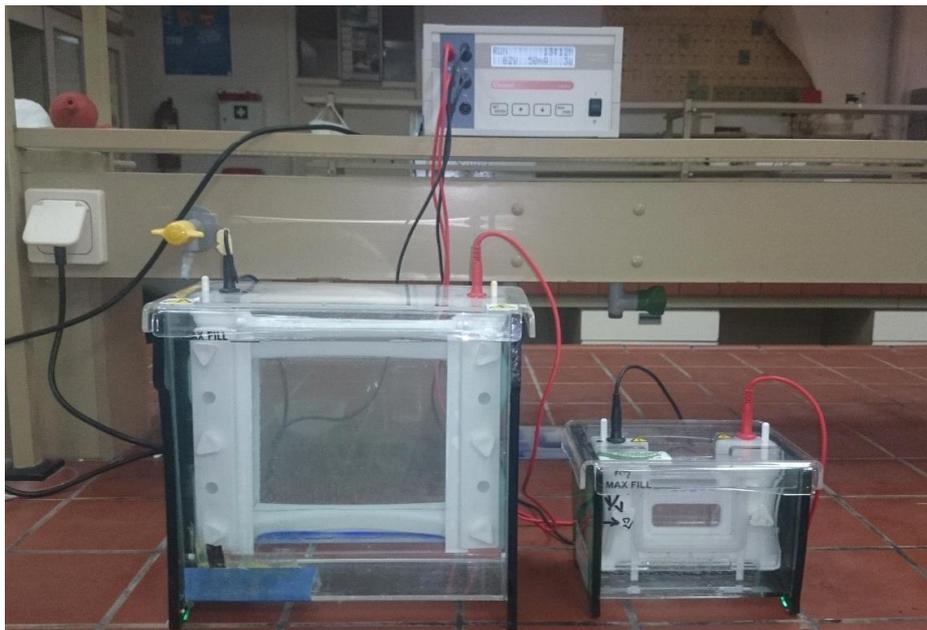


Photo originale 1: Image du dispositif d'électrophorèse

Cette technique requière une dénaturation préalable des protéines, l'utilisation du SDS, confère aux protéines une charge négative apparente en réagissant avec le pôle hydrophobe des protéines à l'aide de sa queue hydrocarbonée hydrophobe, ce qui laisse libre son pôle chargé négativement; c'est cela qui permettra à toutes les protéines de migrer vers l'anode en fonction de leurs poids moléculaire et pas leur charge électrique (**Schägger *et al.*, 1987**).

CHAPITRE II

MATERIELS ET METHODE

II.1. Présentation des échantillons

La première partie de ce travail a été réalisée sur un ensemble de 15 échantillons sanguins et 10 échantillons urinaires tumoraux et non tumoraux, qui ont été préalablement collectés sur des patients hospitalisés au niveau du service neurochirurgie au sein du CHU Khelil Amrane (Bejaïa), 5 échantillons sanguins et 4 échantillons urinaires prélevés sur des patients souffrant de troubles neurologiques hospitalisés au CHU Franz Fanon (Bejaïa); puis ils ont été manipulés au niveau du laboratoire de biophysique de l'université Abderrahmane MIRA (Bejaïa).

II.1.1. Echantillons urinaires

Les échantillons urinaires ont été récupérés sur des patients tumoraux, des témoins sains et des patients souffrant de troubles neurologiques (Photo originale 2), ensuite centrifugés 3500 rpm pendant une durée de 12 min à température ambiante, aliquotés, puis conservés au congélateur à une température de - 22°C.



Photo originale 2: Ensemble des échantillons urinaires utilisés

Les détails de ces concernant les patients sont représentés ci-dessous (Tableau XI) :

Tableau X: Tableau récapitulatif des différents échantillons urinaires récoltés au service de neurochirurgie

N° d'échantillon	Age (ans)	Sexe	nature	Diagnostique
141/1	45	M	T	Glioblastome
141/2	45	M	T	Glioblastome
161	38	M	T	Glioblastome
166	56	F	T	Oligodendrogliome grade II
184	52	M	NT	Myélopathie
192	60	M		PIEC
196	47	M	T	Tumeur de l'orbite
202	30	F	T	Shwanome (neurinome)
248	54	F	NT	Accident vasculaire cérébral
250	43	M	T	Adénome hypophysaire

II.1.2. Echantillons sanguins

Les échantillons sanguins ont été prélevés sur des patients tumoraux, des témoins sains et des patients souffrant de troubles neurologiques (Photo originale 3), puis conservés à une température de 4°C, ensuite ils ont été centrifugés 2500 rpm pendant une durée de 10 min à température ambiante ensuite aliquotés puis conservés au congélateur a une température de -22°C.



Photo originale 3: Ensemble des échantillons sériques utilisés

Les détails concernant les patients sont représentés ci-dessous (Tableau XI) :

Tableau XI: récapitulatif des différents échantillons sanguins récoltés au service de neurochirurgie

N° d'échantillon	Age (ans)	Sexe	Nature	Diagnostique
141/1	45	M	T	Glioblastome
141/2	45	M	T	Glioblastome
161	38	M	T	Glioblastome
166	56	F	T	Oligodendrogliome grade II
184	52	M	NT	Myélopathie
187	16 mois	F	ND	Inconnu
190	55	F	NT	Hydrocéphalie
192	60	M	T	PEIC
196	47	M	T	Tumeur de l'orbite
202	30	F	T	Shwanome (neurinome)
214	51	F	NT	Malformation artério-veineuse
248	54	F	NT	Accident vasculaire cérébral
250	43	M	T	Adénome hypophysaire
Témoin absolu 1	24	M	NT	/
Témoin absolu 2	22	F	NT	/

II.2. Le mode opératoire

II.2.1. Réalisation de la courbe d'étalonnage :

Pour déterminer les différentes concentrations protéiques de nos échantillons, il est nécessaire de soumettre notre réactif de Bradford à un balayage dans l'UV-VISIBLE à l'aide d'un spectrophotomètre pour déterminer la longueur d'onde maximum d'absorption.

Une courbe d'étalonnage a préalablement été établie en utilisant des dilutions du Sérum Albumin Bovin (BSA) à de différentes concentrations connues (Tableau XII), pour nous permettre de mesurer la concentration en protéines totales de nos échantillons.

La solution de BSA est diluée au 30^{ème} du réactif de Bradford, puis entreposés à l'obscurité durant 30 min (pour la stabilisation des solutions et la révélation de la couleur grâce à la liaison du bleu de coomassie avec les groupements amines des acides aminés de la BSA. Après les 30 min, l'absorbance de chaque solution est mesurée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 595 nm.

Les échantillons de sérum sont dilués au 20^{ème} de leurs concentrations (à cause de leurs hautes concentrations), puis additionnés au réactif de Bradford, avant d'être entreposés dans l'obscurité pendant 30 minutes, alors que les échantillons urinaires sont utilisés sans dilution.

L'absorbance des échantillons a été mesuré à la longueur d'onde maximale de l'échantillon le plus concentré de BSA, soit la longueur d'onde de 591nm.

II.2.2. La dénaturation des échantillons

La dénaturation s'effectue en incubant (v/v) les échantillons dans une solution de dénaturation composée de SDS, du B-mercaptoéthanol, et du bleu de bromophénol.

B-mercaptoéthanol est utilisé dans le but de séparer les sous unités protéiques, en rompant les ponts disulfures pour faciliter la migration ; alors que le bleu de bromophénol est utilisé en tant que colorant, permettant de distinguer les protéines lors de la migration.

II.2.3. La préparation des gels

Les gels représentent la structure qui va permettre la séparation des protéines, grâce aux pores formés après la polymérisation des monomères d'acrylamide à l'aide d'un agent réticulant (le bis-acrylamide).

La distance de migration des protéines dépend du degré de porosité des gels, qui est déterminé par la concentration de l'acrylamide par rapport à l'agent réticulant.

L'électrophorèse SDS-PAGE nécessite la préparation de deux gels, un gel de concentration et un gel de séparation de 10% ; le gel de concentration a pour but d'aligner les protéines à la limite du gel de séparation, qui lui va permettre la migration des fractions protéiques.

On commence par nettoyer les plaques de verre qui vont servir de moule, on coule le gel de séparation en premier, puis on l'égalise grâce à une fine couche d'isopropanol.

Après la polymérisation l'isopropanol est absorbé, puis le gel de concentration coulé au-dessus du gel de séparation, et on insert le peigne servant à forer les puits de dépôt.

Après la polymérisation du gel de concentration, le peigne est délicatement retiré afin de ne pas endommager les puits.

Lors de la préparation des gels, le TEMED et le persulfate d'ammonium sont ajoutés en dernier, puisque le TEMED initie la polymérisation des gels, et catalyse la formation de radicaux libres du persulfate d'ammonium, qui va accélérer le processus.

II.2.4. La migration

Après le dépôt des échantillons, le dispositif est placé dans la cuve à électrophorèse, un tampon de migration est versé dans les bacs de l'appareil jusqu'à atteindre la limite de remplissage MAX FILE puis un volume d'échantillon dénaturés équivalent à 20 µg de protéines est déposé dans chaque puits.

La cuve et branchée a un générateur électrique qui sera réglé sur un courant continu de 50 mA a 150 Volts, et on laisse les protéines migrer jusqu'à ce que le front de migration atteigne le bas du gel de concentration.

I.2.5. Coloration et décoloration

L'appareil arrêté, on démoule les gels, et on récupère le gel de séparation qui sera plongé dans un bain de coloration à base de bleu de coomassie R250, pendant environ 1 heure à température ambiante afin de fixer les protéines dans le gel.

Enfin, le gel subi trois lavages dans le but d'éclaircir le fond, ensuite il est immergé dans de l'eau distillée pendant environ 12 heures ce qui permettra une meilleure interprétation des résultats après le séchage.

CHAPITRE III
RESULTATS ET DISCUSSION

III.1. Résultats de la spectrophotométrie

Les résultats de la réalisation de la courbe d'étalonnage sont représentés dans le (Tableau XII) ci-dessous :

Le Δ absorbance = l'absorbance de l'échantillon – l'absorbance du blanc (0,478).

Tableau XII: résultats de la gamme étalon

Concentrations ($\mu\text{g/ml}$)	0	100	200	500	1000	2000
Absorbances (nm)	0,478	0,671	0,9	1,229	1,622	1,885
Δ Absorbances (nm)	0	0,193	0,422	0,751	1,144	1,407

On remarque que les absorbances sont proportionnelles aux concentrations protéiques.

La courbe d'étalonnage est dessinée grâce au Microsoft Excel (Figure 10), et les concentrations protéiques sont calculée grâce à l'équation résultante de la courbe d'étalonnage sous la forme $y=ax+b$.

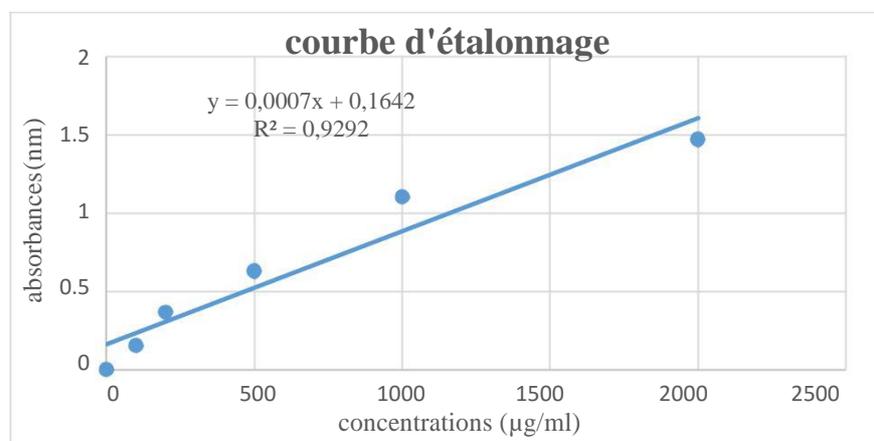


Figure 10: Courbe d'étalonnage obtenue.

Les points schématisés en bleu représentent les absorbances des différentes dilutions de la BSA complexés au réactif de Bradford à une longueur d'onde de travail de 591nm.

Les résultats de la spectrophotométrie des différents échantillons analysés sont présentés ci-dessous:

Tableau XIII: concentrations protéiques des échantillons sériques tumoraux et non tumoraux.

N° d'échantillon	Age (ans)	Sexe	nature	Concentration (mg/ml)
141/1	45	M	T	39,7371429
141/2	45	M	T	40,232381
161	38	M	T	41,127619
166	56	F	T	42,9657143
184	52	M	NT	44,432381
187	16 mois	F		40,7371429
190	55	F	NT	42,232381
192	60	M		40,9371429
196	47	M	T	41,6704762
202	30	F	T	42,9466667
214	51	F	NT	42,6609524
248	54	F	NT	43,432381
250	43	M	T	50,1657143
Témoin absolu 1	24	M	NT	51,9752381
Témoin absolu 2	22	F	NT	51,8990476

- Comparaison des concentrations protéiques des échantillons sériques :
 - L'analyse statistique de la comparaison entre les concentrations des patients tumoraux et non tumoraux a été réalisée par le test de Student (Figure 11).

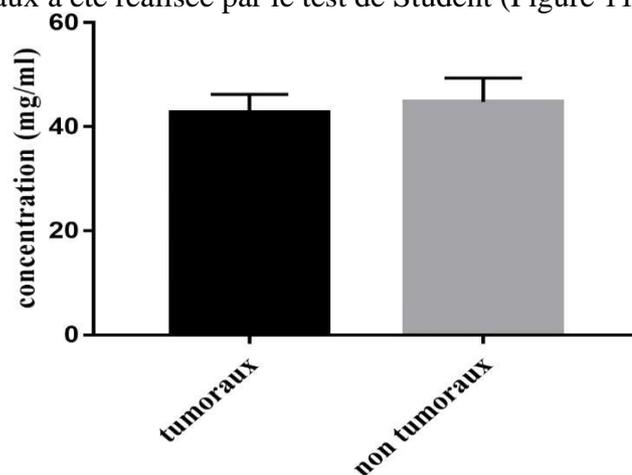


Figure 11: Histogramme de la protéinémie totale sérique entre les patients tumoraux et non tumoraux

Les résultats obtenus après une quantification par la méthode de Bradford, sont ici représentés en moyenne \pm écart type. La moyenne des huit (08) échantillons de patients non tumoraux est de 44,79 mg/ml \pm 1,617. La moyenne de concentration protéique pour les sept (07) patients tumoraux est de 42,69mg/ml \pm 1,33.

Ce graph représentatif de la comparaison entre les concentrations en protéines totales entre les patients tumoraux et non tumoraux, nous montre une légère différence se traduisant par un léger accroissement des concentrations chez les patients non tumoraux par rapport aux concentrations des patients tumoraux, cependant cette différence n'est pas significative du faite de sa p value ($p= 0,3436$).

- L'analyse statistique de la comparaison entre les concentrations des patients tumoraux selon l'âge et le sexe a été réalisée par le test de Student (Figure 12).

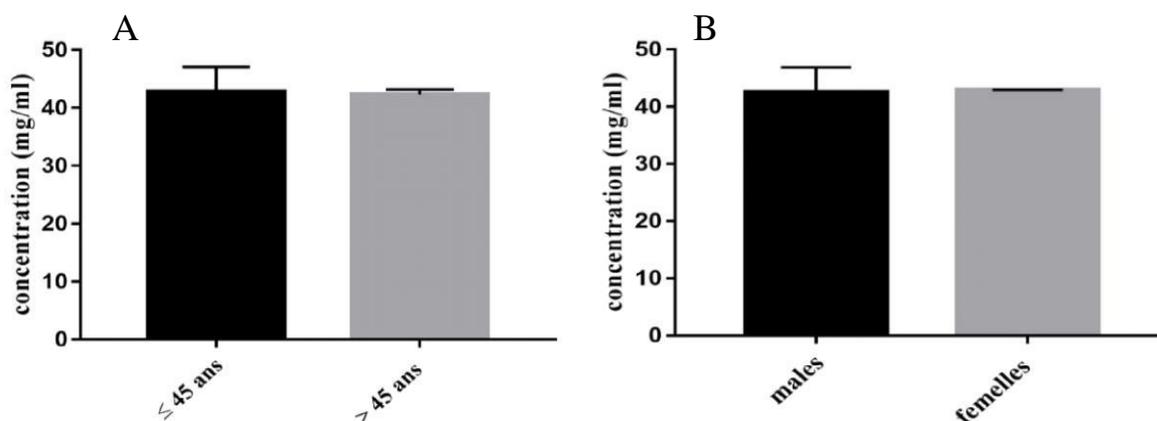


Figure 12: Histogramme de la protéinémie totale entre les patients tumoraux selon le sexe (A) et l'âge (B).

Les résultats obtenus après une quantification par la méthode de Bradford, sont ici représentés en moyenne \pm écart type. La moyenne des cinq (05) échantillons de patients tumoraux males est de 42,59 mg/ml \pm 1,924. La moyenne de concentration protéique pour les deux (02) patients tumoraux femelles est de 42,96mg/ml \pm 0,009. La moyenne des cinq (05) échantillons de patients tumoraux dont l'âge est inférieur à 45 ans est de 42,84 mg/ml \pm 1,911. La moyenne de concentration protéique pour les trois (03) patients tumoraux dont l'âge est supérieur à 45 ans est de 42,32mg/ml \pm 0,6476.

D'après les graphs et les résultats obtenus, concernant la comparaison des protéinémies des patients tumoraux selon l'âge et le sexe, on peut constater l'absence de variations du taux de protéines totales selon l'âge et le sexe malgré une légère hausse de la concentration des protéines chez les moins de 45 ans par rapport aux plus de 45 ans ; les différences existantes dans ces deux cas ne sont pas significatives ($p= 0,9131$) pour le graph (A) et ($p= 0,8770$) pour le graph (B).

Tableau XIV: Absorbances et concentrations protéiques des échantillons des patients atteints de troubles neurologiques.

N°	Absorbance 1	Absorbance 2	Concentration (mg/ml)	Ecart-type
X1	1,854	1,854	37,48574607	5,43896
X2	1,923	1,927	39,47897835	0,064230318
X3	1,896	1,897	38,68168544	0,027812543
X4	1,915	1,915	39,18231122	0
X5	1,957	1,963	40,47095907	0,10529659

- L'analyse statistique de la comparaison entre les concentrations protéiques sériques des patients tumoraux et des patients souffrant de troubles neurologiques a été réalisée par le test de Student (Figure 13).

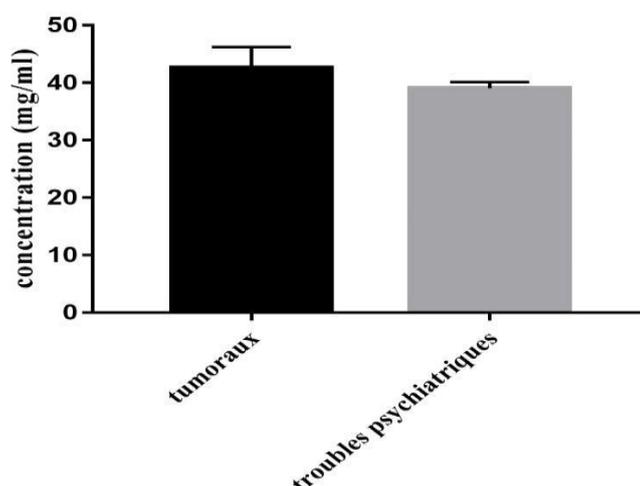


Figure 13: Histogramme de la protéinémie totale sérique entre les patients tumoraux et les patients atteints de troubles neurologiques

Les résultats obtenus après une quantification par la méthode de Bradford (Tableaux XIII et XIV), sont ici représentés en moyenne \pm écart type. La moyenne des cinq (05) échantillons de patients atteints de troubles neurologiques est de 39,06 mg/ml \pm 0,49. La moyenne de concentration protéique pour les sept (07) patients tumoraux est de 42,69mg/ml \pm 1,33.

Ce graph représentatif de la comparaison entre les concentrations en protéines totales entre les patients tumoraux et les patients atteints de troubles neurologiques, nous montre une légère différence se traduisant par un léger accroissement des concentrations chez les patients tumoraux par rapport aux concentrations des patients atteints de troubles neurologiques, cependant cette différence n'est pas significative du faite de sa p value ($p=0,0519$).

Les résultats obtenus suite au dosage protéique (Tableaux XIII et XIV), révèlent que les concentrations de protéines sériques des patients tumoraux, non tumoraux et de ceux souffrant de troubles neurologiques sont comprises entre 37,48 mg/ml et 51,97 mg/ml, ce qui s'avère être des valeurs basses en comparaison aux valeurs normales établies entre 64 et 83 mg/ml.

Les immunoglobulines et l'albumine sont les protéines les plus abondantes dans le sérum sanguin, elles représentent respectivement 30% et 60% de la quantité de protéines totales.

Plusieurs facteurs sont susceptibles de causer une diminution du taux de ces deux protéines, ce qui pourrait fortement influencer la concentration des protéines totales.

Parmi ces facteurs on peut citer les défaillances cardiaques, rénales et hépatiques, la tuberculose, l'anémie, les maladies auto-immunes et quelques cancers (les myélomes, les lymphomes et la leucémie) (Estepa, 2006).

Le fait que ces patients souffrent de pathologies cancéreuses, il est logique que leur taux protéiques soient plus faible et cela à cause l'affaiblissement général de leur état de santé.

- Analyse des échantillons urinaires:

Tableau XV: Concentrations protéiques des échantillons urinaires des patients tumoraux et non tumoraux.

N° d'échantillon	Age (ans)	Sexe	nature	Concentration (mg/ml)
141/1	45	M	T	0,372
141/2	45	M	T	0,320
161	38	M	T	0,989
166	56	F	T	0,392
184	52	M	NT	0,368
192	60	M		0,371
196	47	M	T	0,414
202	30	F	T	0,568
248	54	F	NT	1,944
250	43	M	T	0,469

Les chiffres obtenus montrent bien que les concentrations sont homogènes et varient entre 0,32 mg/ml pour l'échantillon le moins concentré et 1,94 mg/ml pour le plus concentré (Tableau XV).

La présence d'un fort taux de protéines dans les urines est souvent signe d'une défaillance rénale ou hépatique. Toutefois, les concentrations restent assez faibles, ce qui nous laisse supposer que les fonctions de la filtration glomérulaires ne sont pas affectées.

- Comparaison des concentrations protéiques des échantillons urinaires :
 - L'analyse statistique de la comparaison entre les concentrations protéiques urinaires des patients tumoraux et non tumoraux a été réalisée par le test de Student (Figure 14).

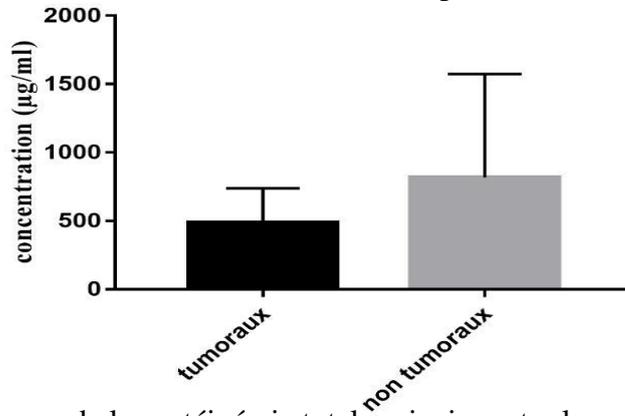


Figure 14: Histogramme de la protéinémie totale urinaire entre les patients tumoraux et non tumoraux

Les résultats obtenus après une quantification par la méthode de Bradford, sont ici représentés en moyenne \pm écart type. La moyenne des six (06) échantillons de patients tumoraux est de 0,48 mg/ml \pm 102. La moyenne de concentration protéique pour les quatre (04) patients non tumoraux est de 0,81 mg/ml \pm 0,37.

Ce graph représentatif de la comparaison entre les concentrations en protéines totales entre les patients tumoraux et non tumoraux, nous montre une légère différence se traduisant par un léger accroissement des concentrations chez les patients non tumoraux par rapport aux concentrations des patients tumoraux, cependant cette différence n'est pas significative du faite de sa p value ($p= 0,3408$).

- L'analyse statistique de la comparaison selon l'âge et le sexe des concentrations protéiques urinaires des patients tumoraux a été réalisée par le test de Student (Figure 15).

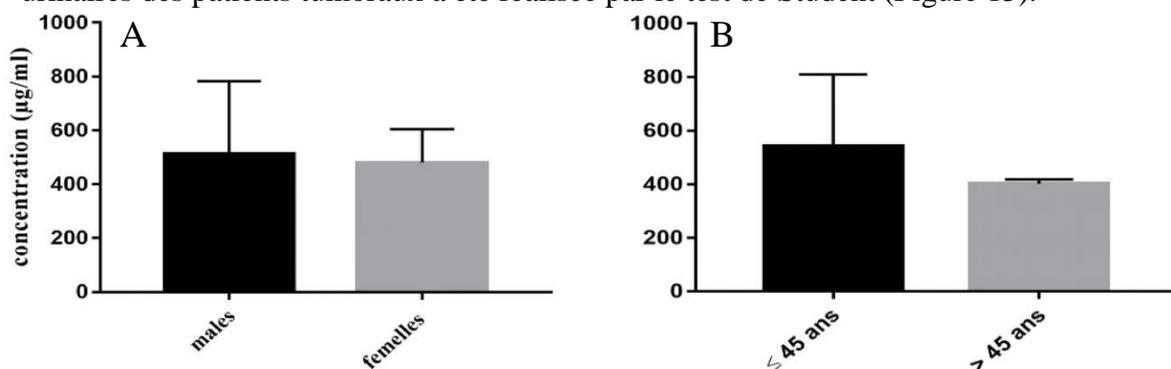


Figure 15: Histogramme de la protéinémie totale urinaire entre les patients tumoraux selon le sexe (A) et l'âge (B).

Les résultats obtenus après une quantification par la méthode de Bradford, sont ici représentés en moyenne \pm écart type. La moyenne des cinq (05) échantillons de patients tumoraux males est de 513,1 mg/ml \pm 121,5. La moyenne de concentration protéique pour les deux (02) patients tumoraux femelles est de 480,4 mg/ml \pm 87,86. La moyenne des trois (03) échantillons de patients tumoraux dont l'âge est inférieur à 45 ans est de 42,84 mg/ml \pm 1,911. La moyenne de concentration protéique pour les trois (03) patients tumoraux dont l'âge est supérieur à 45 ans est de 42,32 mg/ml \pm 6476.

D'après les graphes et les résultats obtenus, concernant la comparaison des protéinémies des patients tumoraux selon l'âge et le sexe, on peut constater l'absence de variations du taux de protéines totales selon l'âge et le sexe malgré une légère hausse de la concentration des protéines chez les moins de 45 ans par rapport aux plus de 45 ans ; les différences existantes dans ces deux cas ne sont pas significatives ($p= 0,8815$).

Les résultats de la spectrophotométrie obtenus semblent démontrer que les concentrations protéiques sériques chez les patients tumoraux, sont indépendantes de l'âge et du sexe des sujets. Ce qui est aussi le cas chez les patients atteints de troubles neurologiques. Toutefois, il semble que la concentration des protéines sériques est plus abondante chez les sujets ayant des pathologies cancéreuses que ceux présentant des troubles neurologiques. Il est néanmoins important de signaler que ces concentrations sont inférieures à la moyenne physiologique.

III.2. Résultats de l'électrophorèse SDS-PAGE

Après la réalisation d'une électrophorèse sur gel de polyacrylamide à 10% les résultats suivants ont été obtenus (Figures 16 à 18) :

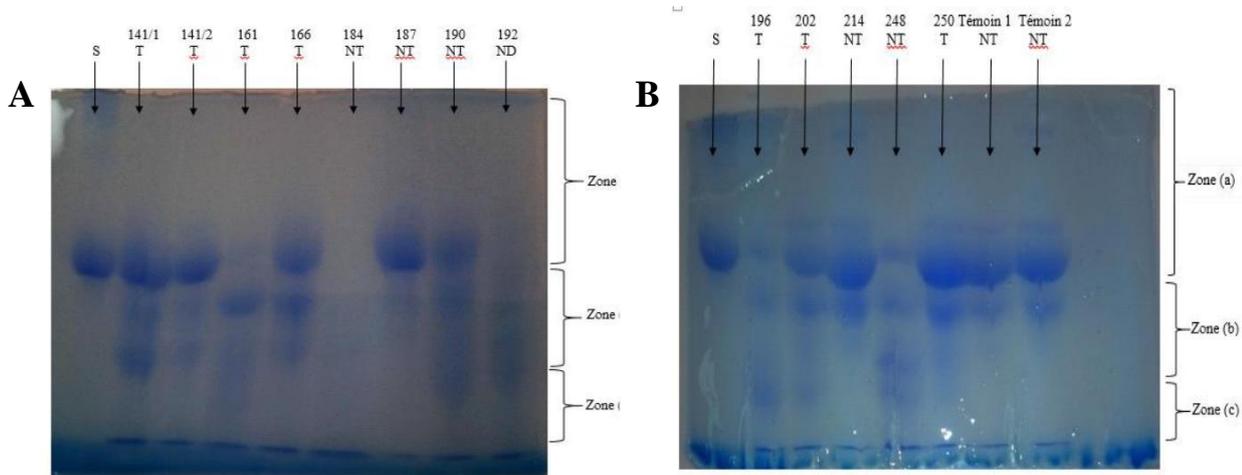


Figure 16: Profils électrophorétiques sur gel de polyacrylamide a 10%, des échantillons sériques tumoraux (T) et non tumoraux (NT).

Pour une meilleure analyse des résultats, un tableau récapitulatif représentant les bandes situées dans les zones (b) et (c) est indiqué ci-dessous :

sexe	M	M	M	F	M	F	F	M	M	F	F	F	M	M	F
Age	45	45	38	56	52	16 mois	55	60	47	30	51	54	43	24	22
N°	144/1	144/2	161	166	184	187	190	192	196	202	214	248	250	Té1	Té2
Path	Glio	Glio	Glio	Olig	My	ND	HC	PEIC	TO	SH	MA	AVC	AH	/	/
Gel a 10%	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tableau XVI: Schéma récapitulatif des zones (b) et (c) de l'électrophorèse des échantillons sériques tumoraux et non tumoraux.

Glio: Glioblastome, Olig: Oligodendrogliome, My: Myélopathie, ND: non déterminé, HC: Hydrocéphalie, PEIC: Processus Expansif Intracrânien, TO: tumeur de l'orbite, SH: Shwanome (neurinome), MA: Malformation artério-veineuse, AVC: accident vasculaire cérébral, AH: adénome hypophysaire. M: male, F: femelle, N: numéro d'échantillon, path: pathologie.

Les échantillons T141/1 et T141/2 représentent respectivement les prélèvements PER et POST opératoire effectués sur un patient atteint d'un Glioblastome.

- Bande foncée: Taux de protéines élevé.
- Bande claire: Taux de protéines moyen.
- Bande très claire: Taux de protéines faible.

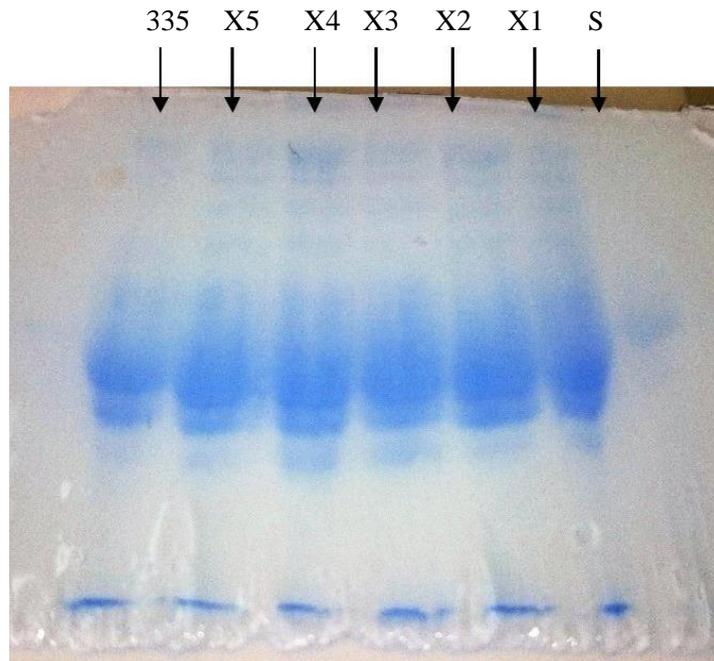


Figure 17: Profils électrophorétiques sur gel de polyacrylamide à 10%, des échantillons appartenant aux patients atteints de troubles neurologiques.

Pour une meilleure analyse un schéma récapitulatif de l'intégralité du gel est présenté ci-dessous :

S	M	M	M	F	F
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—

Tableau XVII: Schéma récapitulatif du gel à 10 % des patients atteints de troubles neurologiques.

Les échantillons des patients tumoraux, et non tumoraux, récoltés au service de neurochirurgie du CHU Khelil AMRANE de Bejaia, nous ont permis d'établir leurs profils protéiques via une électrophorèse SDS-PAGE (Figure 16).

L'analyse des profils protéiques montre une certaine cohérence de l'ensemble des échantillons en ce qui concerne la distance de migration, en revanche l'intensité des bandes protéiques diffèrent d'un profile a un autre (Figures 16 et 17).

En effet on observe que le nombre de bandes électrophorétiques des échantillons tumoraux varient entre 3 et 5 bandes, et entre 2 et 5 bandes pour les échantillons non tumoraux (Tableau XVI).

Alors que les échantillons des patients atteints de troubles neurologiques sont constitués d'un nombre de bandes plus important de l'ordre de 7 à 9 bandes par profile (Tableau XVII).

On remarque que la majorité des profils des patients tumoraux, non tumoraux, et témoins sains, comme les patients atteints de troubles neurologiques, présentent une bande majoritaire d'environ 66 KDa (poids moléculaire correspondant à l'albumine humaine).

Cependant, on constate la présence de bandes de moyenne et faible concentration, ayant un poids moléculaire supérieur à 66 KDa dans les profils des patients atteints de troubles neurologiques, qui n'apparaissent pas chez le reste des patients, mais aussi des bandes inférieures a 66 KDa semblables aux bandes observées chez les patients tumoraux.

L'un des points majeurs relevés, repose sur la comparaison opposant les patients tumoraux, non tumoraux et les échantillons des patients atteints de troubles psychiatriques, aux témoins absolus.

On remarque la présence de bandes électrophorétiques représentant les protéines de bas poids moléculaire chez tous les patients, qui n'apparaissent pas chez les témoins absolus.

Cela semble aller dans le même sens que la théorie développée dans la partie théorique de ce travail en ce qui concerne l'implication des protéines de bas poids moléculaire (cités précédemment: NGF, BDNF, neurégulines ...etc.) dans les phénomènes de progression tumorale et de plasticité neuronale.

Toutefois, il est important de signaler que malgré des similitudes en termes de bandes électrophorétiques, les échantillons testés montrent des disparités en termes de concentration des bandes révélées. Ceci peut être expliqué par la nature histologique de la tumeur ou bien de sa localisation topographique.

On remarque aussi que les profils protéiques des patients NT190 et NT248 se rapprochent des profils protéiques des patients atteints de tumeurs intracrâniennes du fait du nombre et de l'intensité des bandes. Ceci suggère que les résultats sont soit des faux positifs, ou bien les patients possèdent des tumeurs microscopiques non détectées par les techniques d'imagerie.

La raison des fortes concentrations protéiques chez les patients non tumoraux, réside potentiellement dans la nature de la pathologie dont ils souffrent. En effet, pour la patiente NT248, les concentrations élevées peuvent être dues à la rupture de la barrière hémato-encéphalique suite à un accident vasculaire cérébral.

Durant la récolte des échantillons nous avons pu obtenir les prélèvements per et post opératoires du patient T141 ; l'analyse des profils électrophorétiques de ces deux échantillons relève une similarité parfaite en ce qui concerne le type de bandes avec une diminution des concentrations sur toutes les bandes. Cette observation nous laisse suggérer que les bandes observées sont dues à la présence de la masse tumorale. Cette masse tumorale est soit à l'origine de la production de ces protéines ou bien influence de façon indirecte leur production.

Par ailleurs, la comparaison des profils du patient T141 au profil du patient T161, souffrant aussi de Glioblastome, laisse paraître une similarité des bandes protéiques avec une intensité moindre en ce qui concerne les protéines de bas poids moléculaire (environ 30 KDa).

Les deux patients étant de sexe masculin et appartenant à la même classe d'âge (45 et 38 ans), il est peu probable que cette diversité soit liée à ces deux constantes, cependant, cela pourrait être expliqué par le grade de la tumeur ou sa localisation.

Nous remarquons une cohésion des profils protéiques des patients atteints de Glioblastome T141 et T161 avec le profil protéique de la patiente T166 atteinte d'un Oligodendrogliome de grade II, ce qui pourrait confirmer la théorie de Kleihues et al. (1993) sur l'implication des facteurs génétiques dans la progression des gliomes. Mais aussi le fait que des tumeurs de types histologiques différents, peuvent partager les mêmes processus moléculaires.

Néanmoins, des bandes électrophorétiques de très bas poids moléculaire apparaissant chez les patients T141 et T161 sont absents chez la patiente T166 (Tableau XVIII), ceci pourrait être lié à l'âge ou au sexe des patients.

M	M	M	F
45	45	38	56
144/1	144/2	161	166
Glio	Glio	Glio	Olig
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—

Tableau XVIII: Profils protéiques des patients atteints de Gliomes.

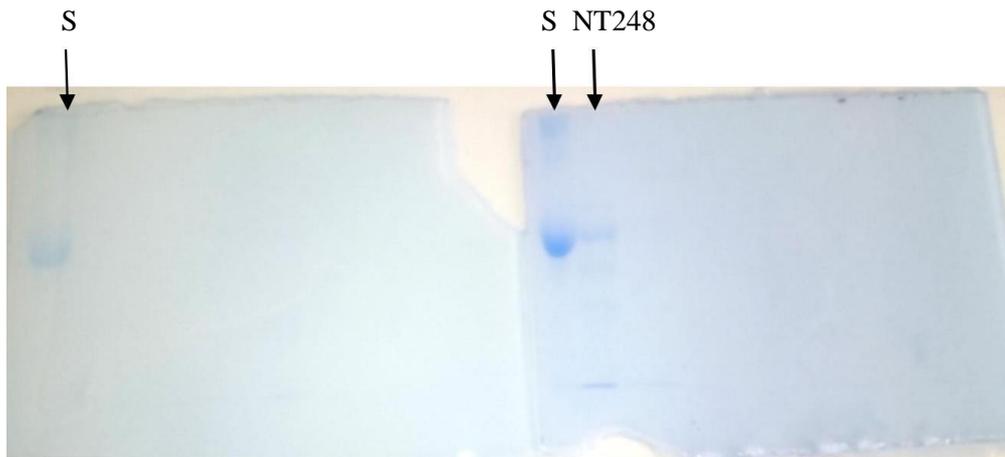


Figure 18: Schéma récapitulatif du gel à 10 % de l'ensemble des échantillons urinaires

Tableau XIX: Schéma récapitulatif du gel à 10 % de l'ensemble des échantillons urinaires

S	F
/	54
/	248
/	AVC
—	—
	—
	—
	—
	—

En ce qui concerne les échantillons urinaires, nous n'avons pas pu obtenir des résultats concluants (Figure 18), cela pourrait être dû principalement à la concentration réduite des taux protéiques dans ce liquide biologique. Cette observation, confirme les résultats obtenus dans de précédentes études réalisées au laboratoire.

D'autre part on voit apparaître un profil correspondant à la patiente NT248 qui contient 5 bandes dont une est majoritaire dont le poids moléculaire avoisine les 66 KDa, deux bandes de faible concentration, l'une supérieure et les deux autres sont inférieures à 66 KDa, alors que la dernière bande est d'une moyenne concentration que l'on voit migrer vers le front du gel (Tableau XIX).

L'absence de profils électrophorétiques du reste des échantillons, nous laisse penser que ni les tumeurs cérébrales, ni les troubles neurologiques ne sont responsables d'un dysfonctionnement de la filtration glomérulaire.

*CONCLUSIONS
ET PERSPECTIVES*

A l'issue de cette étude, dont le but est l'établissement d'une ou plusieurs relations moléculaires entre les tumeurs cérébrales et les troubles neurologiques, nous avons pu observer dans un premier temps, grâce à l'analyse spectrophotométrique, la similarité entre les concentrations protéiques sériques des patients tumoraux et non tumoraux ; bien que celles-ci se trouvent en dessous de la moyenne physiologique.

Dans un deuxième temps, l'analyse spectrophotométrique des échantillons sériques des patients atteints de troubles neurologiques, montre que leurs concentrations protéiques sont en général plus faibles que le reste des échantillons traités, ce qui semble corroborer les résultats obtenus par Hashimoto et al en 2005 concernant le faible taux protéique chez les personnes souffrant de troubles neurologiques.

Les résultats de la spectrophotométrie, et de l'électrophorèse sur les échantillons urinaires, nous permettent de constater que contrairement aux accidents vasculaires cérébraux, ni les tumeurs cérébrales, ni les troubles neurologiques ne sont en cause d'un dysfonctionnement de la filtration glomérulaire.

De plus, cela nous permet de confirmer, des constatations émises dans une étude antérieures sur l'inadéquation de l'utilisation des échantillons urinaires dans le but de l'élaboration de profils protéiques.

On constate, que les bandes électrophorétiques des patients tumoraux se ressemblent, et sont toutes en dessous de 66 KDa, alors que chez les patients atteints de troubles neurologiques, on peut observer des bandes inférieures et supérieures à 66 KDa.

De façon intéressante, les profils protéiques du patient T141 présentent un profil des électrophorétiques avec des bandes de forte intensité sur l'échantillon prélevé prés-opératoire; on observe que cette intensité diminue sur l'échantillon post-opératoire, ce qui laisse suggérer que la forte concentration protéique est causé par la présence du tissu tumoral dans l'organisme du patient.

La forte similarité de ce profil avec le profil de la patiente NT190 nous laisse croire à l'existence d'une tumeur potentielle à l'origine de l'hydrocéphalie diagnostiquée précédemment.

Malgré la ressemblance de tous les échantillons des patients ayant des troubles neurologiques, on relève l'existence de deux groupes distincts en prenant en compte les bandes supérieures à 66 KDa.

On peut en déduire que d'un certain point les troubles neurologiques activent des protéines et des voies de signalisations similaires à des concentrations différentes.

L'apparition de bandes de faible poids moléculaire dans les deux cas pourrait correspondre aux protéines régulatrices de la neurogenèse et de la neuroplasticité, citées précédemment (NGF, BDNF, neurégulines, neurotrophines...etc.); or, l'évaluation de la quantité des facteurs neurotrophiques ne peut pas nous renseigner sur l'état du patient en raison du double rôle que jouent ces dernières.

En raison des différents facteurs entrant en jeu lors de la neurogenèse et la neuroplasticité, on peut conclure que les tumeurs cérébrales associées à des troubles neurologiques peuvent provenir d'une seule origine, comme être le résultat de l'activation de plusieurs mécanismes indépendants. Cependant, les techniques utilisées ne nous renseignent pas sur l'identité de protéines, et c'est donc pour cela que nous ne pouvons malheureusement pas, à notre niveau, confirmer ou infirmer la possible existence de relations moléculaires entre les tumeurs cérébrales et les troubles neurologiques.

En dépit des résultats concluants que nous avons obtenus grâce à la spectrophotométrie et l'électrophorèse SDS-PAGE à 10% ; à l'avenir il serait préférable d'utiliser des techniques plus pointues et plus adaptées pour l'identification de la nature des protéines, tel que la technique du western blot et ELISA.

Une augmentation de la cohorte des patients, en intégrant des patients tumoraux, des patients souffrant de troubles neurologiques et des patients ayant les deux pathologies, pourrait laisser paraître des bandes spécifiques, qui mèneront, probablement à la confirmation ou à l'infirmer de cette corrélation.

Cela nous permettra à l'avenir d'établir un diagnostic plus précoce, pour détecter la présence de tumeurs cérébrales chez des sujets se présentant avec des troubles neurologiques.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Alentorn, A., Labussière, M., Sanson, M., Delattre, J. Y., Hoang-Xuan, K. et Idbaih, A. (2013). Génétique et gliomes cérébraux. *La Presse Médicale*, 42(5) : 806-813.

Barnabé-Heider, F., Miller, F. D. (2003). Endogenously produced neurotrophins regulate survival and differentiation of cortical progenitors via distinct signaling pathways. *The Journal of neuroscience*, 23(12) : 5149-5160.

Belyi, B. I. (1987). Mental impairment in unilateral frontal tumours: role of the laterality of the lesion. *International journal of neuroscience*, 32(3-4) : 799-810.

Berry, A., Bindocci, E., Alleva, E. (2012). NGF, brain and behavioral plasticity section of behavioral neurosciences, department of cell biology and neurosciences, istituto superiore di sanit'a, viale regina elena 299,00161 Rome,Italy. *Neural plasticity*.

BLAY, J. Y., RAY-COGUARD, I. (2004). Cancer: Épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification. *La Revue du praticien*, 54(17) : 1935-1942.

Boele, F. W., Rooney, A. G., Grant, R., Klein, M. (2015). Psychiatric symptoms in glioma patients: from diagnosis to management. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11 : 1413.

Bradford, M. M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical biochemistry*, 72(1-2) : 248-254.

Brodmann, K. (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde. Leipzig: Johann Ambrosius Bart.

Canoll, P. D., Musacchio, J. M., Hardy, R., Reynolds, R., Marchionni, M. A., Salzer, J. L. (1996). GGF/neuregulin is a neuronal signal that promotes the proliferation and survival and inhibits the differentiation of oligodendrocyte progenitors. *Neuron*, 17(2) : 229-243.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Chalazonitis, A. (2004). Neurotrophin-3 in the development of the enteric nervous system. *Progress in brain research*, 146 : 243-263.
- Chalazonitis, A., D'Autréaux, F., Pham, T. D., Kessler, J. A., Gershon, M. D. (2011). Bone morphogenetic proteins regulate enteric gliogenesis by modulating ErbB3 signaling. *Developmental biology*, 350(1) : 64-79.
- Chitneni, S. K. (2016). IDH1 Mutations in Glioma: Considerations for Radiotracer Development. *SM radiology journal*, 2(1) : 1-3.
- Cleveland, D. W., Fischer, S. G., Kirschner, M. W., Laemmli, U. K. (1977). Peptide mapping by limited proteolysis in sodium dodecyl sulfate and analysis by gel electrophoresis. *Journal of Biological Chemistry*, 252(3) : 1102-1106.
- Collo, G., Cavalleri, L., Spano, P. (2015). Structural plasticity in mesencephalic dopaminergic neurons produced by drugs of abuse: critical role of BDNF and dopamine. *Neuronal and Glial Structural Plasticity Induced by Drugs of Abuse* : 20.
- Corfas, G., Roy, K., Buxbaum, J. D. (2004). Neuregulin 1-erbB signaling and the molecular/cellular basis of schizophrenia. *Nature neuroscience*, 7(6) : 575-580.
- Craig, A. H., Cummings, J. L., Fairbanks, L., Itti, L., Miller, B. L., Li, J. et Mena, I. (1996). Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 53(11) :1116-1120.
- Dua, T., Cumbreira, M. G., Mathers, C., Saxena. S. (2006).global burden of neurological disorders estimates and projection. In : neurological disorders : public health challenges. Genève : WHO Press. P 32-35.
- Ducray, F. (2008).Biologie des gliomes cérébraux. *Cancer/Radiothérapie*, 12(6): 663-668
- Easley IV, C. A., Ben-Yehudah, A., Redinger, C. J., Oliver, S. L., Varum, S. T., Eisinger, V. M. et Schatten, G. P. (2010). mTOR-mediated activation of p70 S6K

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- induces differentiation of pluripotent human embryonic stem cells. *Cellular Reprogramming (Formerly "Cloning and Stem Cells")*, 12(3) : 263-273.
- Ehninger, D., Silva, A. J. (2011). Rapamycin for treating Tuberous sclerosis and Autism spectrum disorders. *Trends in molecular medicine*, 17(2) : 78-87.
- Fields, J. P., Chodosh, S. (1970). Quantitation of sputum protein by use of the biuret reaction. *Clinical chemistry*, 16(9) : 773-775.
- Filley, C. M., Kleinschmidt-DeMasters, B. K. (1995). Neurobehavioral presentations of brain neoplasms. *Western Journal of Medicine*, 163(1) : 19.
- Fischer, W., Victorin, K., Björklund, A., Williams, L. R., Varon, S., Gage, F. H. (1987). Amelioration of cholinergic neuron atrophy and spatial memory impairment in aged rats by nerve growth factor. *Nature*, 329(6134) : 65-68.
- Flores, C., Sobrevia, L. (2000). Tumorigenesis and mdm2 protein. *Revista medica de Chile*, 128(5) : 539-546.
- Furnari, F. B., Fenton, T., Bachoo, R. M., Mukasa, A., Stommel, J. M., Stegh, A., et Chin, L. (2007). Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes & development*, 21(21) : 2683-2710.
- Hartwig, F. P., Nedel, F., Collares, T., Tarquinio, S. B. C., Nör, J. E., & Demarco, F. F. (2014). Oncogenic somatic events in tissue-specific stem cells: à rôle in cancer recurrence? *Agem resarci reviens*, 13:100-106.
- Hashimoto, K., Koizumi, H., Nakazato, M., Shimizu, E., Iyo, M. (2005). Role of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders: recent findings and its pathophysiological implications. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(4) : 499-504.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Hobbs, S. S., Coffing, S. L., Le, A. T., Cameron, E. M., Williams, E. E., Andrew, M. et Riese, D. J. (2002). Neuregulin isoforms exhibit distinct patterns of ErbB family receptor activation. *Oncogene*, 21(55).

Hubert, P. (2006). Growth factors of the EGF family and their receptors. *Bulletin du cancer*, 94(7) : 137-45.

Huse, J. T., Holland, E. C. (2010). Targeting brain cancer: advances in the molecular pathology of malignant glioma and medulloblastoma. *Nature reviews cancer*, 10(5) : 319-331.

Jeronimo, C., Forget, D., Bouchard, A., Li, Q., Chua, G., Poitras, C. et Chabot, B. (2007). Systematic analysis of the protein interaction network for the human transcription machinery reveals the identity of the 7SK capping enzyme. *Molecular cell*, 27(2) : 262-274.

Kamina, P. (2011). Généralités sur le système nerveux. In : *Anatomie clinique Neuroanatomie*. Poitiers : Maloine. P. 2-37

Kermani, P., Hempstead, B. (2007). Brain-derived neurotrophic factor: a newly described mediator of angiogenesis. *Trends in cardiovascular medicine*, 17(4) : 140-143.

Keschner, M., Bender, M. B., Strauss, I. (1938). Mental symptoms associated with brain tumor: A study of 530 verified cases. *Journal of the American medical Association*, 110(10) : 714-718.

Kierszenbaum, A. L. (2006). Histologie et biologie cellulaire: *Une introduction à l'anatomie pathologique*. 1ere éd. Bruxelles : De Boeck. P638.

Kleihues, P., Burger, P. C., et Scheithauer, B. W. (1993). The new WHO classification of brain tumours. *Brain pathology*, 3(3) : 255-268.

Knudson, A. G. (1971). Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma.

Proceedings of the National Academy of Sciences, 68(4): 820-823.

Lee, B. H., Kim, Y. K. (2010). The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry investigation*, 7(4) : 231-235.

Lee, D. Y. (2015). Roles of mTOR Signaling in Brain Development. *Experimental neurobiology*, 24(3) : 177-185.

Levi, A. D., Bunge, R. P., Lofgren, J. A., Meima, L., Hefti, F., Nikolics, K. et Sliwkowski, M. X. (1995). The influence of heregulins on human Schwann cell proliferation. *The Journal of neuroscience*, 15(2) : 1329-1340.

Liu, Q. R., Walther, D., Drgon, T., Polesskaya, O., Lesnick, T. G., Strain, K. J., Uhl, G. R. (2005). Human brain derived neurotrophic factor (BDNF) genes, splicing patterns, and assessments of associations with substance abuse and Parkinson's Disease. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 134(1) : 93-103.

Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvett, A., et Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica*, 114(2) : 97-109.

Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta neuropathologica*, 1-18.

Louis, L. A. (1951). *Dosage des protéines dans le sérum sanguin*. P.458.

Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J biol Chem*, 193(1) : 265-275.

- Madhusoodanan, S., Opler, M. G., Moise, D., Gordon, J., Danan, D. M., Sinha, A et Babu, R. P. (2010). Brain tumor location and psychiatric symptoms: is there any association? A meta-analysis of published case studies. *Expert review of neurotherapeutics*, 10(10) : 1529-1536.
- Mainio, A., Hakko, H., Niemelä, A., Koivukangas, J., Räsänen, P. (2011). Depression in relation to anxiety, obsessionality and phobia among neurosurgical patients with a primary brain tumor: a 1-year follow-up study. *Clinical neurology and neurosurgery*, 113(8) : 649-653.
- Mainio, A., Hakko, H., Timonen, M., Niemelä, A., Koivukangas, J. et Räsänen, P. (2005). Depression in relation to survival among neurosurgical patients with a primary brain tumor: a 5-year follow-up study. *Neurosurgery*, 56(6) : 1234-1242.
- Marieb, E. N. (2008). *Biologie humaine: principes d'anatomie et de physiologie*. Ed. Du Renouveau pédagogique Inc. De Boeck Université. Bruxelles : P Pearson Education France. P1470.
- Marin, R. S. (1996). Apathy: Concept, Syndrome, Neural Mechanisms, and Treatment. In *Seminars in clinical neuropsychiatry*. 1(4), P. 304-314.
- Martinowich, K., Lu, B. (2008). Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 33(1) : 73-83.
- Minabe, S., Deura, C., Ikegami, K., Goto, T., Sanbo, M., Hirabayashi, M., et Tsukamura, H. (2015). Pharmacological and Morphological Evidence of AMPK-Mediated Energy Sensing in the Lower Brain Stem Ependymocytes to Control Reproduction in Female Rodents. *Endocrinology*, 156(6) : 2278-2287.
- Morrissey, T. K., Levi, A. D., Nuijens, A., Sliwkowski, M. X. et Bunge, R. P. (1995). Axon-induced mitogenesis of human Schwann cells involves heregulin and p185erbB2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(5) : 1431-1435.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Nieoullon, A. (1999). Neuroplasticité. *Encyclopédie neurochirurgicale*, 17(10) :12.
- Nissen, L. J., Cao, R., Hedlund, E. M., Wang, Z., Zhao, X., Wetterskog, D. et Cao, Y. (2007). Angiogenic factors FGF2 and PDGF-BB synergistically promote murine tumor neovascularization and metastasis. *The Journal of clinical investigation*, 117(10) : 2766-2777.
- Ohgaki, H., P. Kleihues (2009). "Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas." *Cancer science* 100(12): 2235-2241.
- Panja, D., Bramham, C. R. (2014). BDNF mechanisms in late LTP formation: a synthesis and breakdown. *Neuropharmacology*, 76 : 664-676.
- Pertusa, M., García-Matas, S., Mammeri, H., Adell, A., Rodrigo, T., Mallet, J. et Sanfeliu, C. (2008). Expression of GDNF transgene in astrocytes improves cognitive deficits in aged rats. *Neurobiology of aging*, 29(9) :1366-1379.
- Pinkham, M. B., Telford, N., Whitfield, G. A., Colaco, R. J., O'Neill, F. et McBain, C. A. (2015). FISHing Tips: What Every Clinician Should Know About 1p19q Analysis in Gliomas Using Fluorescence in situ Hybridisation. *Clinical Oncology*, 27(8) : 445-453.
- Preusser, M., Charles Janzer, R., Felsberg, J., Reifenberger, G., Hamou, M. F., Diserens, A. C. et Hainfellner, J. A. (2008). Anti-O6-Methylguanine-Methyltransferase (MGMT) Immunohistochemistry in Glioblastoma Multiforme: Observer Variability and Lack of Association with Patient Survival Impede Its Use as Clinical Biomarker. *Brain pathology*, 18(4) : 520-532.
- Price, T.R., Goetz, K.L., Loudi, M.R. (2002) Neuropsychiatric aspects of brain tumors. In: *Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences (4th Edition)*. Yudofsky SC, Hales RE (Eds). American Psychiatric Publishing, Inc., DC, USA

- Pritchard, T. C., Alloway, K. D (2002). Neurosciences médicales. *Les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques*, 1^{ère} éd. Paris : De Boeck, P528.
- Reichardt, L. F. (2006). Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 361(1473) : 1545-1564.
- Robinson, R. G., Boston, J. D., Starkstein, S. E., Price, T. R. (1988). Comparison of mania and depression after brain injury: causal factors. *Am J Psychiatry*, 145(2) : 172-178.
- Rooney, A. G., Carson, A., Grant, R. (2011). Depression in cerebral glioma patients: a systematic review of observational studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(1) : 61-76.
- Saalmann, Y. B., S. Kastner (2011). Cognitive and perceptual functions of the visual thalamus. *Neuron*, 71(2) : 209-223.
- Sanson, M. (2016). Marqueurs tumoraux des gliomes. *Journal of Neuroradiology*, 43(2): 74-75.
- Schägger, H., Von Jagow, G. (1987). Tricine-sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis for the separation of proteins in the range from 1 to 100 kDa. *Analytical biochemistry*, 166(2) : 368-379.
- Seidel, M. F., Wise, B. L., Lane, N. E. (2013). Nerve growth factor: an update on the science and therapy. *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(9) : 1223-1228.
- Silbernagl, S., Despopoulos, A., Laurent, D. (2001). *Atlas de poche de physiologie*. 3^e édition. Paris : Médecine-sciences, P.436.
- Smith, P.K. (1989). *Measurement of protein using bicinchoninic acid*. *Anal. Biochem*, 150 : 76-85
- Soffietti, R., Baumert, B. G., Bello, L., Von Deimling, A., Duffau, H., Frénay, M. et Klein, M. (2010). Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS– EANO Task Force. *European Journal of Neurology*, 17(9) : 1124-1133.

Sun, D., Jakobs T. C. (2012). Structural remodeling of astrocytes in the injured CNS. *The Neuroscientist*, 18(6) : 567-588.

Taiwo, Y. O., Levine, J. D., Burch, R. M., Woo, J. E., et Mobley, W. C. (1991). Hyperalgesia induced in the rat by the amino-terminal octapeptide of nerve growth factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(12) : 5144-5148.

Tlsty, T. D., Coussens, L. M. (2006). Tumor stroma and regulation of cancer development. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 1, 119-150.

Trachtenberg, J. T., Thompson, W. J. (1996). Schwann cell apoptosis at developing neuromuscular junctions is regulated by glial growth factor. *Nature*, 379(6561) : 174-177.

Treanor, J. J., Goodman, L., de Sauvage, F., Stone, D. M., Poulsen, K. T., Beck, C. D. et Phillips, H. S. (1996). Characterization of a multicomponent receptor for GDNF.

Tyler, W. J., Pozzo-Miller, L. (2003). Miniature synaptic transmission and BDNF modulate dendritic spine growth and form in rat CA1 neurones. *The Journal of physiology*, 553(2) : 497-509.

Tyrrell, D. A. J., Parry, R. P., Crow, T. J., Johnstone, E. et Ferrier, I. N. (1979). Possible virus in schizophrenia and some neurological disorders. *The Lancet*, 313(8121) : 839-841.

Wardle, R. A., Poo, M. M. (2003). Brain-derived neurotrophic factor modulation of GABAergic synapses by postsynaptic regulation of chloride transport. *The Journal of neuroscience*, 23(25) : 8722-8732.

Waterhouse, E. G., B. Xu. (2009). New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 42(2): 81-89.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Weitzner, M. A., Kanfer, S., Booth-Jones, M. (2005). Apathy and pituitary disease: it has nothing to do with depression. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*.

Yamada, M., Ikeuchi, T., Hatanaka, H. (1997). The neurotrophic action and signalling of epidermal growth factor. *Progress in neurobiologie*.P23.

Yan, H., Parsons, D. W., Jin, G., McLendon, R., Rasheed, B. A., Yuan, W. et riedman, H. (2009). IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *New England Journal of Medicine*, 360(8) : 765-773.

ANNEXES

Annexe I

La réalisation de ce travail a nécessité un certain nombre d'appareils et de produits chimiques.

- **Appareils utilisés :**

Balance

pH mètre

Centrifugeuse

Spectrophotomètre

Bain marie

Dispositif d'électrophorèse

- **Produits utilisés :**

Acide acétique glacial 10%

Acide phosphorique

Acrylamide

Bis-acrylamide

Bleu de bromophénol

Bleu de coomassie G250

Bleu de coomassie R250

B-mercaptoéthanol

Eau distillée

Ethanol

Glycérol 50%

Glycine

HCL (chlorure d'hydrogène)

Méthanol 40%

Persulfates d'ammonium

SDS 10% (sodium dodécyl sulfates)

TEMED

Tris

Annexe II

Protocole du réactif de Bradford :

Réactif de Bradford : 750 ml	
Produit	Quantité
Bleu de coomassie G250	75 mg
Ethanol 99,5%	37,5 ml
Acide phosphorique 85%	75ml
Eau distillée	637,5 ml

Protocole de l'électrophorèse SDS-PAGE :

1. Préparation des tampons :

Le tampon de solubilisation (dénaturation) : 40 ml	
Produit	Quantité
Tris-HCl Ph=6,8	5 ml
SDS 10%	8 ml
Glycérol 50%	8 ml
B-mércaptoéthanol	2 ml
Bleu de bromophénol	2 ml

(Tris 3,029 + HCl 1,97+ eau distillée 50 ml)

Le tampon de migration X10 : 290ml	
Produit	Quantité
Tris	7,56 g
SDS 10%	40 ml
Glycine	36 g
Eau distillée	250 ml

Solution de décoloration : 500 ml	
Produit	Quantité
Méthanol 40%	200 ml
Acide acétique glacial 10%	50 ml
Eau distillée	250 ml

Solution de coloration : 500 ml	
Produit	Quantité
Acide acétique glacial 10%	50 ml
Méthanol 40%	200 ml
Bleu de coomassie R250	0,25 g
Eau distillée	250 ml

2. Préparation des gels :

Gel de séparation	10%
Produit	Quantité
Solution d'acrylamide (acrylamide+ bis-acrylamide)	33,38%
Tris-HCl Ph=8,8	25%
TEMED	0,1%
Persulfates d'ammonium	1%
SDS 10%	1%
Eau distillée	40%

Gel de concentration	10%
Produit	Quantité
Solution d'acrylamide (acrylamide+ bis-acrylamide)	20%
Tris-HCl Ph=8,8	25%
TEMED	0,1%
Persulfates d'ammonium	1%
SDS 10%	1%
Eau distillée	52%

Résumé

Les troubles neurologiques sont des maladies qui sont souvent provoquées par diverses origines (bactérienne, virale, fongique... etc.); ais parfois on les trouve associées à des tumeurs cérébrales.

C'est pour cela que nous nous sommes proposé de mener une étude visant à trouver une éventuelle relation moléculaire entre ces deux pathologies.

Notre étude a été réalisée sur quinze (15) échantillons sanguins et (10) urinaires de patients tumoraux et non tumoraux, provenant du CHU Khelil Amrane (Bejaia), en plus de six (06) échantillons sanguins et quatre (04) urinaires appartenant à des patients souffrant de troubles neurologiques hospitalisés à l'hôpital Frantz fanon (Bejaia).

Notre étude repose sur une analyse quantitative par spectrophotométrie et qualitative de protéines contenues dans le sérum et les urines de nos sujets via une électrophorèse SDS-PAGE.

Nos résultats montrent que les concentrations protéiques des échantillons étaient similaires pour tous les échantillons, mais en dessous de la moyenne physiologiques, et de ce faite ne nous permettent pas de déceler une quelconque information, alors que les gels a électrophores, ont mis en évidence différents profils protéiques sanguins, mais pas avec les échantillons urinaires.

Malgré l'apparition de bandes électrophorétiques de bas poids moléculaire, nous sommes dans l'incapacité d'affirmer ou d'infirmer l'éventuelle relation entre ces deux pathologies.

Mots clés : électrophores, protéomiques, tumeurs cérébrales, troubles neurologiques, neuroplasticité.

Abstract

Neurological disorders are diseases that are often caused by various origins (bacterial, viral, fungal, etc ...); but sometimes they are found associated with brain tumors.

This is why we proposed to conduct a study in order to find a possible molecular link between these two diseases.

Our study was performed on fifteen (15) blood samples and (10) urinary samples of tumoral and non tumoral patients from the neurosurgical service of hospital-university center Khelil Amrane (Bejaia), in addition to six (06) blood samples and four (04) urinary samples of patients with neurological disorders hospitalized in the Frantz Fanon hospital (Bejaia).

Our study is based on a quantitative and qualitative proteomic analysis by spectrophotometry and SDS-PAGE electrophoresis on serum and urine samples of our subjects.

Our results show that the protein sample concentrations were similar for all samples, but below the physiological medium, and it made does not allow us to detect any information, whereas electrophoresis gels revealed various blood protein profiles, but not urinary ones.

Despite the appearance of electrophoretic bands of low molecular weight, we are nowadays, unable to affirm or deny the possible relationship between these two diseases.

Keywords: electrophoresis, proteomics, brain tumors, neurological disorders, neuroplasticity.

ملخص

الاضطرابات العصبية هي أمراض غالبا ما تكون ناتجة عن أصول مختلفة (بكتيريا، فيروسات، فطريات، الخ...); لكن في بعض الأحيان وجدت بمثابة اعراض مرتبطة بأورام الدماغ

هذا هو السبب الذي جعلنا نقترح إجراء دراسة بهدف العثور على علاقة بين هذين المرضين

وقد أجريت دراستنا في خمسة عشر (15) عينات الدم و (10) عينة البول لمرضى الاورام العصبية من خدمة الجراحة العصبية من المركز الاستشفائي الجامعي خليل عمران (بجاية)، بالإضافة إلى ستة (06) عينات الدم وأربعة (04) عينات البول من المرضى الذين يعانون من

الاضطرابات العصبية المقيمين بمستشفى فرانتز فانون (بجاية)

وتستند دراستنا على تحليل بروتيني الكمي والكيفي لعينات مصل الدم والبول، باستعمال تقنية الفصل الكهربائي

نتائجنا اظهرت أن التركيزات البروتينية كانت متشابهة لجميع العينات، ولكن أقل من المعدل الفيزيولوجية، بحيث أنها لا يسمح لنا للكشف عن أي معلومات، في حين كشف الهلام الكهربائي مختلف الاشرطة البروتينية لعينة الدم، ولكن ليس البولية منها

على الرغم من ظهور الاشرطة البروتينية من الوزن المنخفض، نحن في الوقت الحاضر، غير قادرين على تأكيد أو نفي احتمال وجود علاقة بين هذين المرضين

كلمات البحث: الهجرة الكهربائية، البروتينات، أورام الدماغ، الاضطرابات العصبية، المرونة العصبية

