

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE de TLEMCCEN
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de
l'Univers
Département d'Ecologie et Environnement
*Laboratoire de valorisation des actions de l'Homme pour la protection de
l'environnement et application en santé publique*

MEMOIRE

Présenté par

BEMMOUSSAT Fatima Zohra

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En : Génétique des populations

Thème

Caractérisation épidémiogénétique de la maladie de Parkinson
dans la population de Tlemcen. Analyse comparative à
l'échelle nationale et méditerranéenne.

Soutenu le 09/07/2017, devant le jury composé de :

Président	Mr. KHELIL Mohamed Anouar	Professeur	Université Tlemcen
Encadreur	Mme. BENABADJI Souad	M.C.A en Neurologie	Université Tlemcen
Co-Encadreur	Mme. CHABNI Nafissa.	M.C.A en Epidémiologie	Université Tlemcen
Examinatrice	Mme. AOUAR-METRI Amaria	Professeur	Université Tlemcen

Année universitaire 2016-2017

Remerciements

*Tout d'abord, je remercie **Dieu** d'avoir donné à l'homme le pouvoir de raisonner, d'exploiter et d'expliquer les vérités de l'univers.*

Ce travail a été effectué dans le « laboratoire valorisation des actions de l'homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique ».

*Je tiens aussi à adresser mes remerciements à Monsieur le Professeur **KHELIL Mohamed Anouar**, chef de département d'Ecologie et environnement de nous avoir facilité l'accomplissement des tâches administratives tout au long de notre formation. Et ma reconnaissance pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de soutenance.*

*Mes remerciements les plus sincères s'adressent en premier lieu à **Mme AOUAR METRI A.**, professeur à la faculté SNV-STU de l'université Abou BekrBelkaid- Tlemcen, pour m'avoir donné la possibilité d'étudier la science et pour la qualité de ma formation. Ainsi que pour l'intérêt qu'elle a porté à mon travail en acceptant de l'examiner.*

*Mes vifs remerciements sont également adressés à **Mme ABDELLAOUI K.**, professeur et directrice de laboratoire « volarisation des actions de l'homme pour laprotection de l'environnement et l'application en santé publique ». L'université de Tlemcen, ainsi que toute l'équipe du labo, en particulier Madame **OTMANI Salima**, pour leur assistance et leur disponibilité.*

*Je remercie également mon encadreur Madame le Professeur **BENABADJI Souad**, maitre de conférence « A » à l'université Abou BekrBelkaid- Tlemcen. Ses qualités pédagogiques remarquables m'ont permis de profiter de ses connaissances et ont contribué à l'avancement de mon travail en ne négligeant ni ses conseils avisés et ni ses critiques constructives. Je lui adresse ici toute ma gratitude.*

*Je voudrais également exprimer mes remerciements à mon co-encadreur **Mme CHABNI N.**, maître de conférence « A » à l'université Abou Bekr Belkaid- Tlemcen pour la précieuse aide qu'elle m'a apportée, pour sa patience et son encouragement à parfaire le travail.*

Je tiens également à remercier tous mes professeurs et enseignants qui ont intervenus durant ma formation universitaire, pour m'avoir fait profiter de leurs connaissances.

Remerciement les plus sincères à tous les malades, le symbole de la patience, du courage et de la persévérance dans la foi. Qu'une guérison définitive vous soit accordée, ne laissant derrière elle aucun mal.

A tous ceux qui ont participé de loin ou de près pour élaborer ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à

Mes chers parents, que nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments, pour leur patience illimitée, leur encouragement contenu, leur aide, en témoignage de mon profond amour et respect pour leurs grands sacrifices.

Mes chères sœurs Bathoul et Bouchra pour leur grand amour et leur soutien qu'elles trouvent ici l'expression de ma haut gratitude.

Mon très cher mari LAMRI Abdessamad.

A toutes mes amies et collègues.

A tout le groupe de ma promotion.

Et à tous ma famille, ma belle famille et à tous ceux que j'aime.

Liste des abréviations

AVC : Accidents vasculaires cérébraux.

CHU: centre hospitalier universitaire.

ICOMT : Inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase

IMAO-B : Inhibiteur de monoamine oxydase B

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

MP : Maladie de parkinson.

MPTP : 1 méthyl-4-phényl-1, 2, 3,6-tetrahydropyridine.

O.N.S : Office national des statistiques.

O.R. : Odds ratio

Liste des Figures

Figure 1. Schéma des noyaux gris centraux.....	5
Figure2. Schéma explicatif de la maladie de parkinson.....	6
Figure 3. Tomographie à émission de positions : la coloration en rouge permet d'identifier l'activité dopaminergique dans le striatum.....	8
Figure 4. Localisation géographique de la wilaya de Tlemcen.....	16
Figure 5. Répartition des patients selon le sexe.....	20
Figure 6. Répartition des patients par tranche d'âge.	21
Figure 7. Répartition des patients par localités.....	22
Figure 8. Répartition des patients selon le sexe et la région.....	23
Figure 9. Répartition des patients selon les antécédents médicaux personnels.....	24
Figure 10. Répartition des patients selon les antécédents médicaux familiaux.....	24
Figure 11. Répartition des patients selon leur groupe sanguin.....	25
Figure 12. Répartition des patients selon les mariages consanguins.....	26
Figure 13. Répartition des patients selon la notion de tabagisme.....	27
Figure 14. Répartition des patients selon leur âge d'apparition de la maladie.....	28
Figure 15 : Comparaison à l'échelle mondiale du taux de prévalence de la maladie de parkinson.....	29

Table des matières

Introduction.....	1
Chapitre I : synthèse bibliographique.....	4
I.1. Définition de la maladie de Parkinson.....	5
I.2. Anatomophysiologie	5
I.3. Physiopathologie de la maladie de Parkinson	6
I.4. Epidémiologie	6
I.5. Aspects cliniques de la maladie de Parkinson	7
I. 5.1. Symptômes moteurs	7
I.5.2. Symptômes non moteurs	8
I.5.3. Diagnostic	8
I.6. Maladies semblables à la maladie de Parkinson.....	9
I.7. Traitements de la maladie de parkinson	10
I.7.1. Les médicaments antiparkinsoniens	10
I.7.2. Traitement neuroprotecteur.....	11
I.7.3. Traitement chirurgical	11
I.8.Étiologie.....	11
I.8.1. Les facteurs de risque non génétiques	12
I.8.1.A. les facteurs environnementaux	12
I.8.1.B. Le tabac	12
I.8.2. Les facteurs de risque génétiques.....	13
Chapitre II : Matériel et méthodes.....	15
II.1. Objectif d'étude	16
II.2. Localisation géographique et démographie de la wilaya de Tlemcen	16
II.3. Le type et la période d'étude.....	17
II.4. La population étudiée.....	17
II.5. Recueil des donnés.....	17
II.6. Analyse statistique	17
II.7. L'extraction de l'ADN.....	18
Chapitre III: Résultats.....	19
III.1. Répartition des patients par sexe	20
III.2. Répartition des patients par tranche d'âge	21

III.3. Répartition des patients par localités.....	22
III.4. Répartition selon le sexe et la région	23
III.5. Répartition des patients selon les antécédents médicaux	24
a- Antécédents personnels médicaux	24
III.6. Répartition des patients selon leur groupe sanguin	25
III.7. Répartition des patients selon le mariage consanguin	26
III.8. Répartition des patients selon la notion de tabagisme.....	27
III.9. Répartition des patients selon l'âge d'apparition de la maladie	28
Chapitre IV : Discussion	30
IV. 1. Répartition des patients par tranches d'âge :.....	31
IV. 2. Répartition des patients par localités :.....	31
IV. 3. Répartition des patients selon sexe :	31
IV. 4. Répartition des patients selon les groupes sanguins :	31
IV-5- Répartition des patients selon la consommation de tabac :.....	32
IV -6-Répartition des patients selon les antécédents familiaux :	32
Conclusion.....	33
Références bibliographiques.....	35
Annexes	38

Introduction

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative d'étiologie mal connue caractérisée par la perte des neurones dopaminergiques constituant la voie nigrostriale entraînant un déficit en dopamine dans le striatum, responsable des troubles moteurs tels que le tremblement de repos, l'akinésie et la rigidité. Elle est la seconde cause de handicap moteur après les accidents vasculaires cérébraux et la deuxième source de handicap d'origine neurologique chez les personnes âgées après la maladie d'Alzheimer. Cette pathologie touche préférentiellement les sujets âgés, mais il existe des formes précoces. Dans le monde 6,5 millions de personnes sont touchées par cette maladie. **(DORSEY ER et al, 2007)**

Différents textes anciens parlent de tremblements de repos ressemblant à ce qui est observé chez les patients parkinsoniens. Cela suggère donc qu'une telle maladie existe depuis longtemps. Mais la maladie de Parkinson fut décrite pour la première fois en 1817, par James Parkinson qui l'a définie à l'époque comme une « paralysie agitante ». Il concentra ses recherches sur le tremblement. En 1872, Jean-Martin Charcot, pionnier de la neurologie, donne à la maladie de Parkinson son nom actuel. Il l'étudia dans sa globalité, ne concentrant pas ses recherches uniquement sur les symptômes moteurs. **(Parkinson, J. 1817)**

La L-dopa (ou levodopa), découverte en 1960, constitue le principal traitement de la maladie de Parkinson, jusqu'à aujourd'hui, malgré ses effets secondaires, notamment retardés, et son inefficacité sur certains symptômes. Depuis les années 1990, des traitements par électrostimulation ont été développés, mais les coûts importants et la chirurgie invasive profonde nécessaire à ce type de traitement, ne permettent pas à cette technique d'apporter une solution raisonnable à la maladie de Parkinson. **(Ooreka, 2015)**

De toute évidence, la maladie de Parkinson doit son apparition à de nombreux facteurs environnementaux, additionnés à une certaine vulnérabilité génétique due à la mutation de certains gènes.

La prévalence de la maladie de Parkinson est estimée autour de 70 à 140 pour 100 000 habitants par les études internationales. En Algérie, la maladie est également un motif relativement fréquent de consultation en neurologie, elle touche environ 40000 personnes dont 110 nouveaux cas par an en moyenne selon Mm Meriem Tazir Directrice du laboratoire de recherche de neurosciences à Alger. **(El watan, 2009)**

Malheureusement peu de travaux ont été réalisés sur cette maladie en Algérie, ce qui nous a motivé à travailler sur ce sujet dont l'objectif est la détermination du profil épidémiogénétique des patients atteints de la maladie de Parkinson dans la wilaya de Tlemcen.

Pour répondre à notre objectif, un plan de travail est réparti comme suit :

- Chapitre I : Une synthèse bibliographique sur la maladie de Parkinson.
- Chapitre II: Matériel et méthode, qui commence par une description de la population, l'extraction de l'ADN et le traitement statistique des données.
- Chapitre III : Résultats, où on présente les résultats qu'on a obtenus.
- Chapitre IV: Discussion, où on discute nos résultats qui seront comparés à ceux publiés dans la littérature.
- Chapitre V: conclusion et des perspectives.

Chapitre I : synthèse bibliographique

I.1. Définition de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est une affection neurodégénérative fréquente et complexe, définie historiquement par une perte progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire. Elle est principalement définie par une triade symptomatique affectant le mouvement : tremblement de repos; akinésie (lenteur et pauvreté des mouvements) et rigidité musculaire.

I.2. Anatomophysiologie

Il y a trois structures importantes qui jouent un rôle dans le contrôle et l'exécution des mouvements : le cortex, le thalamus et les noyaux gris centraux. Ces 3 structures sont connectées en boucle : c'est à la fois le cortex qui décide et exécute les mouvements, mais entre la décision et l'exécution, l'ordre transite via les noyaux gris centraux et le thalamus.

Les noyaux gris centraux ont un double rôle : ils permettent le mouvement quand on décide de bouger mais ce sont aussi eux qui inhibent les mouvements quand on est au repos.

Cela signifie que quand on est au repos et qu'on souhaite se mettre à bouger, les noyaux gris centraux doivent faire deux choses : arrêter d'inhiber et stimuler le mouvement. (**Bronstein et al, 2004**).

La dopamine est sécrétée dans un des noyaux gris centraux, la substance noire, et intervient justement dans la maîtrise de cette alternance entre le mécanisme d'inhibition et celui d'activation. Quand la dopamine n'est plus sécrétée correctement par la substance noire, les noyaux gris centraux ne savent plus très bien alterner correctement entre activation et inhibition du mouvement. (**Kahle, W., 2007**).

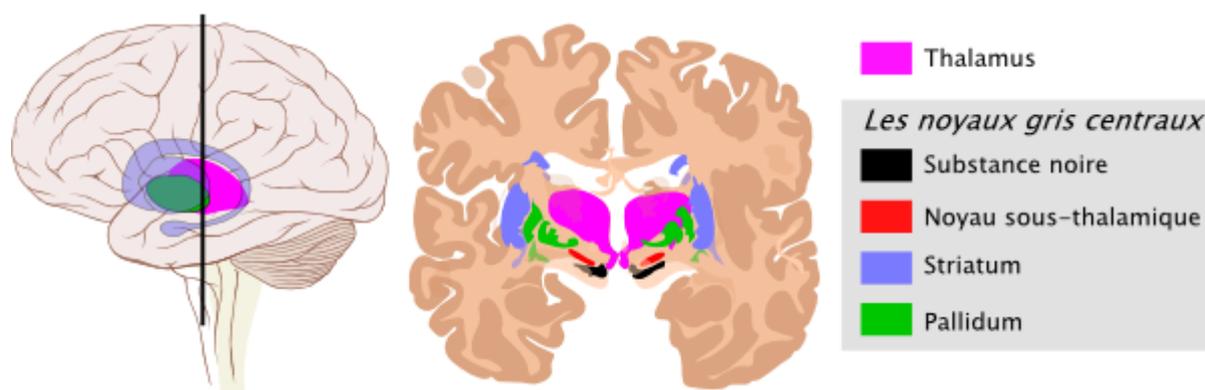


Figure 1 : Le schéma des noyaux gris centraux (**Science Etonnante, 2011**)

I.3. Physiopathologie de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une maladie neurologique dégénérative, les neurones dopaminergiques (situés dans la substance noire du cerveau) sont touchés et dégèrent ; puis disparaissent progressivement. La fonction de ces neurones est de fabriquer et de libérer la dopamine.

Ces cellules dopaminergiques sont responsables de la production d'un élément chimique appelé dopamine. La dopamine est un neurotransmetteur, c'est-à dire un messenger chimique responsable de la transmission de signaux, entre la substance noire et le striatum. Ces signaux interviennent dans le contrôle des mouvements, permettant, ainsi, qu'ils soient lisses et déterminés. La perte de ces neurones entraîne des altérations dans l'activité des circuits neuronaux au sein des noyaux de la base, lesquels régulent les mouvements. (Trepel, M. 2008).

Ces neurones sont sensés inhiber la voie directe et exciter la voie indirecte. La première facilite le mouvement, alors que la seconde inhibe celui-ci. La perte des neurones conduit, donc, à un trouble du mouvement et à de l'hypokinésie.

La dopamine est aussi un neurotransmetteur qui est impliqué dans la motivation, ce qui peut expliquer parfois des situations d'apathie ou de désintérêt général. (Krzovska, M. 2009).

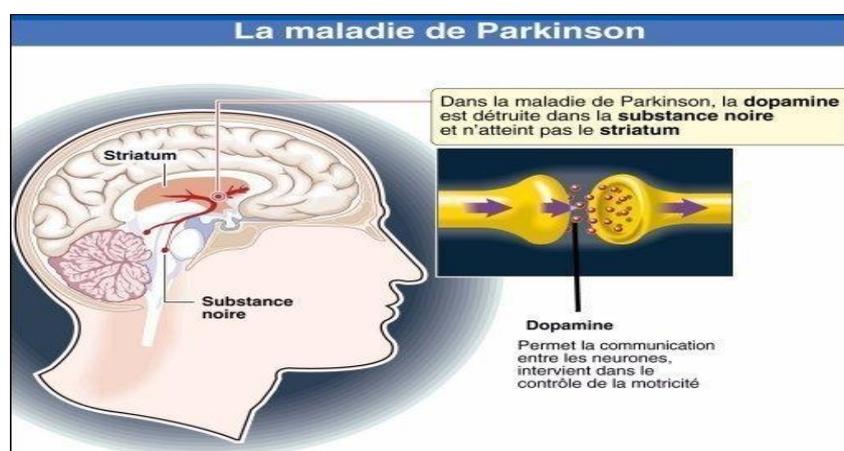


Figure 2 : schéma explicatif de la maladie de Parkinson (Maison retraite médicalisée, 2016)

I.4. Epidémiologie

La prévalence de la MP chez les sujets de plus de 60 ans est estimée à 1 %, avec une augmentation constante exponentielle au fil des âges, estimée à 0,3 % à 60 ans versus 1,5–4 % à 85 ans. (De Lau L, Breteler M ,2006).

Du fait du vieillissement de la population dans les pays industrialisés, il est attendu que la prévalence globale de la MP augmente considérablement dans les années à venir, comme le montre une étude prédisant un doublement de la prévalence entre 2005 et 2030 (Dorsey ER et al, 2007). Une légère prédominance masculine est discutée. En dehors de l'âge, les autres facteurs de risque identifiés de la MP sont une exposition aux pesticides (Priyadarshi A et al, 2000) et une prise ancienne de neuroleptiques (Foubert-Samier A et al, 2012) qui peuvent également être responsables d'un syndrome parkinsonien iatrogène.

I.5.Aspects cliniques de la maladie de Parkinson

I. 5.1. Symptômes moteurs

La maladie de parkinson est caractérisée par une triade symptomatique :

✓ **L'akinésie** : il est noté une difficulté d'initiation du mouvement, ou **bradykinésie** (lenteur du mouvement) ou **hypokinésie** (pauvreté du mouvement).

Il y a une réduction de l'expression du visage, du balancement des bras ou du clignement des yeux. On note une difficulté dans les mouvements fins comme le boutonnage des vêtements, l'ouverture d'une boîte ou d'un bocal, l'écriture qui devient petite, étroite et plate (micrographie). La marche est lente et hésitante, le patient a des difficultés à se retourner dans son lit, il a également des difficultés à articuler et sa voix est assourdie.

✓ **La rigidité** ou la résistance au mouvement, acète la plupart des parkinsoniens. Elle est due à une raideur articulaire et à un tonus musculaire anormalement élevé.

✓ **Le tremblement de repos** qui, disparaît lors du mouvement volontaire, peut apparaître sur le pouce et l'index, le poignet ou la jambe. Il est absent chez jusqu'à 30 % des personnes au début de la maladie. (HAS ,2012)

I.5.2. Symptômes non moteurs

- apathie, anxiété, dépression,
- douleurs pseudo-rhumatismales (épaule, rachis),
- hyposomnie,
- troubles du sommeil paradoxal (rêves animés avec parfois agitation verbale et ou motrice),
- constipation,
- amaigrissement et asthénie.

I.5.3. Diagnostic

Le diagnostic de la maladie de Parkinson est avant tout clinique. Le clinicien examine tout d'abord la présence des symptômes moteurs, mais parfois le recours à l'imagerie médicale s'avère nécessaire pour différencier une maladie de Parkinson avec une autre pathologie responsable de syndromes parkinsoniens. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être effectuée afin d'exclure la présence d'hydrocéphalie, de certaines tumeurs, d'un infarctus lacunaire localisé dans les noyaux gris centraux.

-Un scanner avec marquage radioactif de la dopamine (DAT-Scan) peut aussi être effectué afin d'offrir un aperçu de la dopamine présente dans le locus niger et le striatum. Cet examen est coûteux mais très performant et permet de déceler un déficit en dopamine dans ces régions caractéristiques de la maladie de Parkinson, et d'établir avec quasi-certitude le diagnostic.

-Le diagnostic doit être reconsidéré régulièrement, tous les 6 à 12 mois, ce qui permet d'observer la sensibilité du patient au traitement et de mesurer le degré de progression de la maladie.

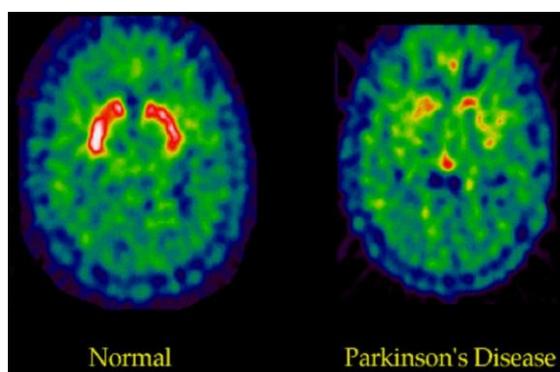


Figure2: tomographie à émission de positons : la coloration rouge permet d'identifier l'activité dopaminergique dans le striatum. (Photo Marc Savasta : INSERM Grenoble)

I.6. Maladies semblables à la maladie de Parkinson

Le parkinsonisme post-encéphalitique : est apparu juste après la première guerre mondiale. À cette époque, une maladie virale, l'encéphalite léthargique, a frappé plus de cinq millions de personnes à travers le monde, et a, subitement, disparu dans les années 1920. Connue comme la maladie du sommeil, elle a été fatale à un tiers des patients, et a conduit à un parkinsonisme post-encéphalitique chez des autres. Ceci s'est révélé par une forme particulièrement sévère de troubles du mouvement qui sont apparus, dans certains cas, des années après la maladie initiale. D'autres infections virales ont, dans une moindre mesure, engendré des symptômes parkinsoniens: les encéphalomyélites équine et l'encéphalite japonaise B.

Le parkinsonisme d'origine médicamenteuse : est une forme réversible de parkinsonisme qui résulte de l'utilisation de certains médicaments comme la chlorpromazine et l'halopéridol, qui sont prescrits pour des patients ayant des troubles psychiatriques. D'autres médicaments peuvent provoquer un parkinsonisme : le métoclopramide (contre les troubles de l'estomac), la réserpine (contre les hypertensions) ou le valproate (contre l'épilepsie). Les symptômes disparaissent alors qu'on arrête, ou qu'on diminue, les doses administrées.

Le parkinsonisme causé par des toxines (poudre de manganèse, disulfure de carbone, monoxyde de carbone, MPTP) : ressemble très fort à la maladie de Parkinson. La découverte de toxines pouvant causer des symptômes parkinsoniens a révolutionné la recherche. Ainsi, à partir de ce moment-là, les chercheurs ont pu créer des modèles animaux pour étudier et comprendre la maladie, ainsi que pour tester de nouveaux traitements.

Le parkinsonisme artériosclérotique : est aussi connu sous le nom de pseudo-parkinsonisme ou de parkinsonisme vasculaire. Il provoque des dégâts au cerveau causés par une série de mini AVC. Les tremblements sont rares dans ce type de pathologie mais la démence est fréquente.

Le tremblement essentiel : est souvent appelé tremblement familial. C'est une affection neurologique qui peut toucher les mains, la tête, les cordes vocales, voire d'autres parties du corps, et qui n'a pas de cause établie (d'où le terme essentiel) (**Benito-León, L. 2006**). Les patients victimes de tremblement essentiel n'ont pas d'autres caractéristiques parkinsoniennes. La L-dopa n'a pas d'effet sur cette maladie, cependant, cette dernière peut être traitée avec d'autres médicaments.

La démence avec corps de Lewy : est un trouble neurodégénératif associé à ces agglomérats anormaux de protéines dans certaines régions du cerveau. Les symptômes peuvent aller des traditionnels signes parkinsoniens (bradykinésie, rigidité, tremblements, instabilité posturale) aux caractéristiques rencontrées dans la maladie d'Alzheimer. L'intensité des symptômes fluctue beaucoup. Comme premiers signes, on rencontre souvent des hallucinations visuelles.

La L-dopa et les autres médicaments antiparkinsoniens permettent de réduire les troubles moteurs de la démence avec corps de Lewy, mais ils accentuent les hallucinations.

Le parkinsonisme accompagnant d'autres pathologies : apparaît parfois avec des maladies clairement distinctes sur le plan neurologique comme les maladies de Wilson, de Huntington, d'Alzheimer, de Creutzfeldt-Jakob, ou les ataxies spinocérébelleuses. Chacune de ces pathologies a des traits qui permettent de les distinguer de la maladie de Parkinson (National Institute of Neurological Disorders and Stroke,)

I.7. Traitements de la maladie de parkinson

Le traitement de la maladie de Parkinson (MP) reste symptomatique et à l'heure actuelle, on ne connaît pas d'options thérapeutiques permettant de stopper radicalement l'évolution de la pathologie. La base du traitement pharmacologique reste la L-Dopa mais l'apparition de nouvelles molécules a élargi l'éventail des stratégies possibles et a amélioré la prise en charge du patient. (Björklund, A et al, 2003)

I.7.1. Les médicaments antiparkinsoniens

Les médicaments ont pour but de restaurer la transmission dopaminergique selon 3 modes d'action :

- A- En augmentant le taux de dopamine : prise de lévo-dopa (L-DOPA) mais dont l'efficacité s'estompe au fil du temps. Elle a largement fait preuve de son efficacité sur la triade symptomatique.
- B- En stimulant les récepteurs dopaminergiques : prise d'agonistes dopaminergiques (Molécules différentes mais dont l'action est identique à la dopamine). Habituellement prescrits comme adjuvant à la L-DOPA, ils peuvent être administrés en monothérapie notamment comme traitement de première intention vu la moindre incidence d'effets

moteurs indésirables.les agonistes dopaminergiques sont déconseillés chez le sujet âgé, dans les formes évoluées avec troubles intellectuelles.

- C- En réduisant la dégradation de la dopamine : prise d'inhibiteurs enzymatiques de la mono-aminoxydase B (MAO-B) ou de la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT). Associés à la levodopa,les COMT augmentent la disponibilité de la dopamine au niveau du cerveau, assurant ainsi une bonne efficacité et moins d'effets indésirables. (Vérin, M., Defebvre, L. 2011)

I.7.2. Traitement neuroprotecteur

Deux médicaments sont utilisés dans cette indication et leur usage est limité à la MP.

*La *sélégilina* été le premier d'entre eux et son efficacité n'a pas été démontrée mais elle est toujours commercialisée.

* La *rasagilina* récemment été commercialisée suite à un essai thérapeutique suggérant qu'à la dose d'un milligramme par jour ce traitement permettrait de ralentir l'évolution de la maladie. (Olanow, CW et al, 2009)

I.7.3. Traitement chirurgical

La stimulation cérébrale profondeest un traitement chirurgical de développement récent qui est principalement proposé à des patients jeunes chez qui le traitement médical est associé à des complications motrices invalidantes et sans contre indications à ce type de traitement. Elle est pratiquée dans un nombre limité de centres spécialisés et reste un traitement cher dont les indications sont limitées. Lorsqu'elle est pratiquée, le traitement symptomatique médicamenteux reste indispensable, quoiqu'à des doses généralement inférieures. Elle peut être pratiquée pour d'autres indications, comme la dystonie généralisée ou le tremblement essentiel. (Olanow, CW et al, 2009)

I.8.Étiologie

Les études étiologiques concernant la maladie de Parkinson révèlent deux facettes.D'une part, on retrouve des facteurs non génétiques, et, d'autre part, il y a des facteurs génétiques à la base de cette maladie.

I.8.1. Les facteurs de risque non génétiques

I.8.1.A. les facteurs environnementaux

Les pesticides, les herbicides et les métaux lourds

La découverte, en 1983, de personnes présentant des signes de la maladie de Parkinson après avoir reçu des injections de médicaments contaminés par de la 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), et les recherches qui ont montré que cette MPTP endommage les cellules dopaminergiques dans la substance noire, ont conduit à faire l'hypothèse que l'exposition à des toxines environnementales pouvait être liée au risque de développer la maladie de Parkinson. **(De Lau, L. et Breteler, M. 2006)**

Les différentes études menées en la matière ont suscité une association positive entre l'exposition aux pesticides et le risque de maladie de Parkinson. Notons, cependant, que seule la moitié de ces études présentait des résultats statistiquement significatifs. **(Lai, B. et al, 2002)**

Par ailleurs, la relation entre l'exposition aux pesticides et aux herbicides, ou les travaux de plantation, et la maladie de Parkinson a été analysée dans une grande étude sur des hommes. Il en est ressorti qu'une augmentation significative du risque de maladie de Parkinson est constatée chez les hommes qui travaillaient depuis plus de dix ans dans une plantation, alors que l'évolution n'était pas significative pour les hommes exposés aux pesticides. **(Petrovitch, H. et al, 2002)**

I.8.1.B. Le tabac

Le tabagisme, lié la maladie de Parkinson, a souvent été étudié. C'est, d'ailleurs, l'un des seuls facteurs pour lequel on ait véritablement des résultats cohérents. Beaucoup d'études épidémiologiques ont montré une réduction des proportions de parkinsoniens au sein des fumeurs de cigarettes. Ces études ont calculé un risque relatif de développer la maladie de Parkinson de 0,59 pour les personnes ayant arrêté de fumer, et de 0,39 pour les fumeurs. Toutefois, on ne connaît toujours pas les raisons de tels résultats. On remarque, notamment, que ces observations peuvent être dues au biais qui résulterait du taux de mortalité des fumeurs au sein des sujets non parkinsoniens, ou qui serait dû à un mauvais diagnostic de la maladie de Parkinson chez les fumeurs. En outre, il n'est pas impossible que ce soient des facteurs indirectement engendrés par la cigarette qui induisent ces résultats..Plusieurs mécanismes ont été imaginés pour expliquer l'effet neuroprotecteur possible de la cigarette.

Les explications les plus plausibles suggèrent que la nicotine agisse comme stimulateur pour la libération de la dopamine, et qu'elle ait un pouvoir antioxydant. (Hernan, M. et al, 2002).

I.8.2. Les facteurs de risque génétiques

Les facteurs génétiques qui semblent provoqué la maladie de Parkinson ne sont pas les principaux acteurs de cette pathologie. Ainsi, la forme familiale de la maladie représente 10% des cas selon les estimations. En outre, ce que l'on constate c'est que cette forme familiale à des caractéristiques qui divergent quelque peu de la forme sporadique. Ainsi, on observe un effet significatif des facteurs génétiques dans les cas précoces de maladie de Parkinson (apparition avant 50 ans). Par ailleurs, bien que certains cas ne soient pas différenciables de la forme sporadique, nombreux sont ceux de forme familiale qui présentent un tableau clinique atypique. Ainsi, outre une apparition précoce, on observe souvent de la dystonie ou une apparition précoce de signes de démence.

On considère souvent que les cas sporadiques de la maladie de Parkinson sont le résultat d'interactions complexes entre les facteurs environnementaux et les facteurs génétiques. On tente d'identifier les gènes qui seraient associés à la pathologie en déterminant ceux qui sont impliqués dans le métabolisme de la dopamine, dans le mécanisme mitochondrial, dans la détoxification, dans d'autres maladies neurodégénératives, ou dans la forme familiale de la maladie de Parkinson. En outre, on examine les gènes qui entrent dans les métabolismes des facteurs non génétiques, comme, par exemple, les lipoprotéines, les hormones, l'homocystéine. Actuellement, aucun effet significatif et reproductible n'a pu permettre d'élucider les aspects génétiques. En outre, certains polymorphismes peuvent, seuls, augmenter les risques de maladie de Parkinson lorsqu'ils sont combinés à des facteurs environnementaux. (De Lau, L. et. Breteler, M. 2006)

Treize régions chromosomiques, notées park1 à park13, sont impliquées dans la maladie de Parkinson. Parmi celles-ci, certains gènes ont été caractérisés ; lesquels, lorsqu'ils sont mutés, produisent des protéines qui augmentent le risque de maladie de Parkinson :

LRRK-2 : On retrouve plusieurs mutations au niveau du gène Leucine RichRepeatKinase 2 (LRRK-2) chez les patients parkinsoniens. Le LRRK-2 encode la protéine dardarine ayant des domaines enzymatiques mais dont les substrats sont inconnus.

α -synucléine : On ignore le rôle exact de la protéine α -synucléine. On la retrouve principalement au sein des tissus nerveux ; notamment, dans la substance noire et dans les corps de Lewy. Au sein des familles qui possèdent un allèle muté de ce gène, la maladie apparaît dès la quarantaine et évolue rapidement.

GBA : Une perte hétérozygote des fonctions de l'enzyme glucocérébrosidase (GBA) multiplie le risque de maladie de Parkinson par cinq. Par ailleurs, dans le cas de mutations sévères, l'âge moyen d'apparition de la maladie est réduit à 55 ans. Cette enzyme intervient dans le métabolisme des glycolipides. On la retrouve, également, dans les corps de Lewy.

PARK2 : Les mutations de ce gène, synthétisant la parkine, sont récessives, mais plus courantes que celles de l' α -synucléine. Environ 50% des formes familiales de la maladie de Parkinson seraient dues à des mutations du gène de la parkine. Il faut savoir que cette protéine est une enzyme jouant un rôle dans l'ubiquitinylation. Un dysfonctionnement, à ce niveau, engendre une dégénération de la substance noire.

PINK1 : Ce gène, PTEN-Induced putative Kinase-1, code pour une kinase mitochondriale qui protège la cellule du stress dû au mauvais fonctionnement de la mitochondrie, lequel engendre une perte des cellules nigro-striées.

PARK7 : La protéine DJ-1, encodée par ce gène, est exprimée, notamment, dans la substance noire et dans le striatum. Elle a un rôle de protection en prévenant de l'apoptose due à l' α -synucléine ou au stress oxydatif.

ATP13A2 : Ce gène code une enzyme, l'ATP13A2, qui est probablement liée au transport de cations, mais son véritable rôle demeure inconnu. (Lees, A., J. Hardy et T. Revesz 2009)

Chapitre II : Matériel et méthodes

II.1. Objectif d'étude

Notre travail a pour but d'étudier les caractéristiques épidémiogénétique de la population atteinte la maladie de parkinson dans la région de Tlemcen (Nord-Ouest Algérien) et d'étudier les facteurs favorisant l'apparition de cette maladie dans cette région.

II.2. Localisation géographique et démographie de la wilaya de Tlemcen

La Wilaya de Tlemcen occupe une position de choix au sein de l'ensemble national. Elle est située sur le littoral Nord-ouest du pays et dispose d'une façade maritime de 120 km. Le Chef lieu de la wilaya est située à 432 km à l'Ouest de la capitale, Alger.

Elle est délimitée au nord par la Méditerranée, à l'ouest par le Maroc, au sud par la wilaya de Naâma et à l'est par les wilayas de Sidi-Bel-Abbès et AïnTémouchent. Cette région s'étend sur une superficie de 9017 km². Elle comprend 20 Daïras 53 communes dont celle de Tlemcen.

La population de la Wilaya de Tlemcen est estimée en 2010 à 977 206 habitants pour une densité de 108 habitants par Km². (ONS)

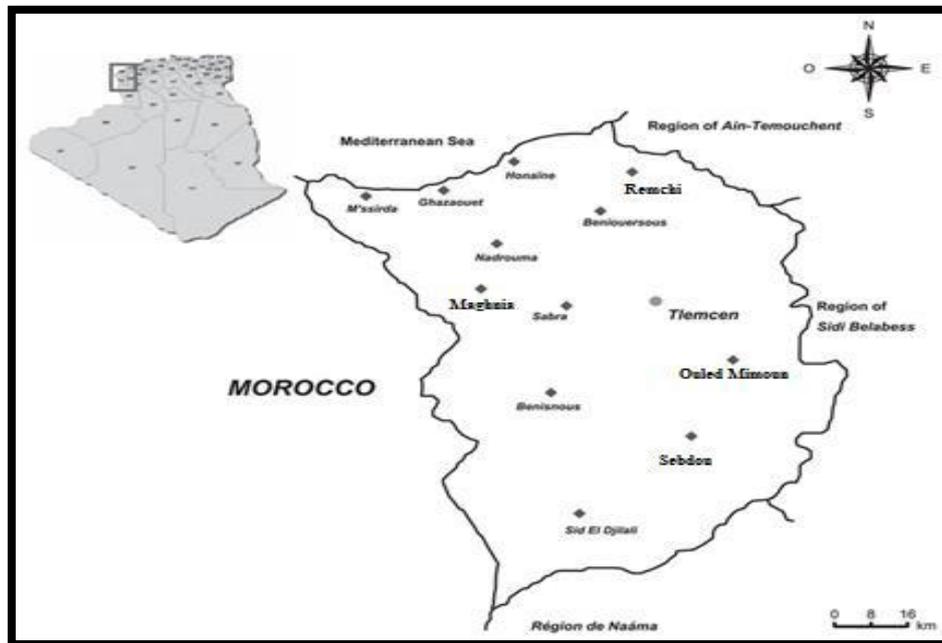


Figure 4 : Localisation géographique de la Wilaya de Tlemcen. (Aouar A. et al., 2012)

II.3. Le type et la période d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive s'intéressant aux caractéristiques épidémiogénétique des patients de la population de Tlemcen porteurs de la maladie de Parkinson sur une période de 3 mois allant du 01 mars jusqu'au 30 mai 2017.

II.4. La population étudiée

Notre étude a porté sur 36 patients atteints de la maladie de Parkinson de différents âges, et des deux sexes, hospitalisés dans le service de neurologie du C.H.U Tlemcen et des patients qui consultent au centre des consultations spécialisées « Boudghene », Tlemcen.

II.5. Recueil des données

L'enquête a été menée auprès des malades ou par analyse de dossier à l'aide d'un questionnaire établie au préalable.

Celui-ci nous a permis de recueillir les informations sur les caractéristiques des patients:

- socio démographiques: âge, sexe, lieu de naissance, situation matrimoniale, résidence...
- Socio-économiques: niveau d'instruction, profession actuelle ...
- Variables anthropologiques: lien de parenté du couple, consanguinité... (**Annexe 1**)

II.6. Analyse statistique

Une analyse rétrospective a été effectuée pour caractériser les sujets. Afin de déterminer les différences inter-individus, inter-régionales, inter-Wilayas, ...

Les différentes caractéristiques ont été comparées par des histogrammes, des cercles polaires et des analyses de corrélation à l'aide de logiciel Excel 2007.

II.7. L'extraction de l'ADN

Cette méthode a pour but d'obtenir des acide nucléique purifié, pour des recherches ultérieures.

Il existe trois techniques principales de l'extraction de l'ADN (Méthode au phénolchloroforme, Les kits et par la technique de salting out.)

Dans ce travail on extraire l'ADN par la technique de NaCl « salting out » parce qu'elle est très facile a manipulé, moins dangereuse que la méthode de phénol-chloroforme, et elle donne des très bons résultats. (**Annexe 2**)

Chapitre III: Résultats

III.1. Répartition des patients par sexe

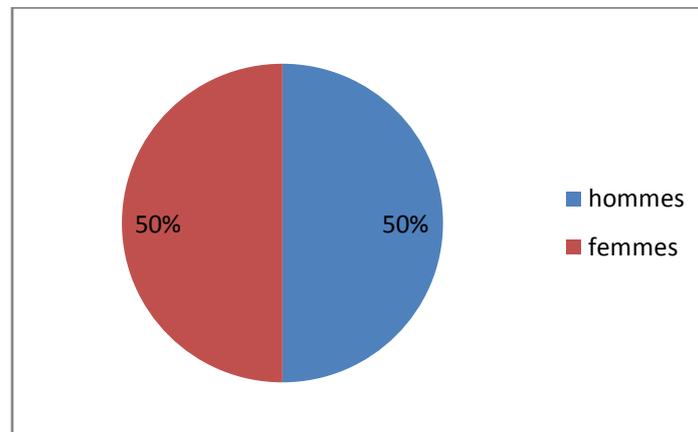


Figure 5 : répartition des patients selon le sexe

Les résultats indiquent une égalité entre le sexe féminin et le sexe masculin. En effet 50% des patients sont de sexe féminin et 50% de sexe masculin : sex-ratio 1 (**Figure 5**)

III.2. Répartition des patients par tranche d'âge

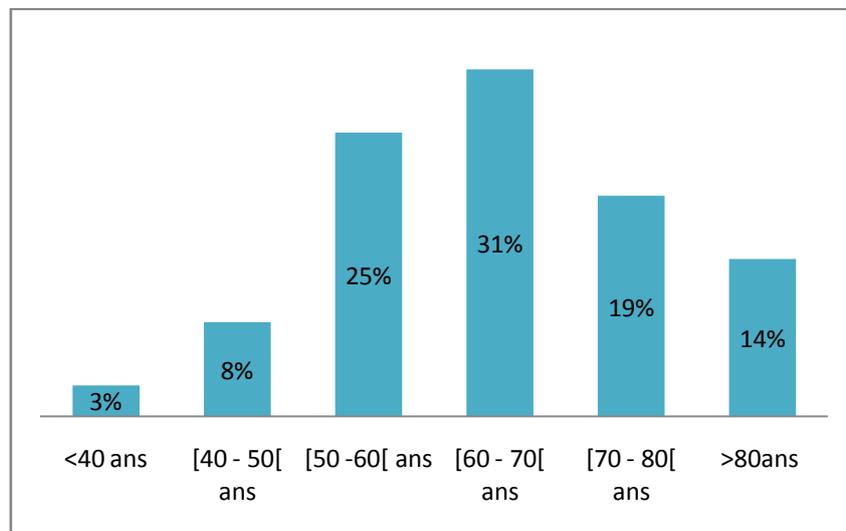


Figure 6 : Répartition des patients par tranche d'âge.

L'âge moyen des patients est de 66 ans. La tranche d'âge de [40-50[ans est faiblement représentée avec seulement 8% des cas, ce taux passe à 25% pour la tranche d'âge de [50-60[ans. La tranche d'âge la plus touchée est celle de [60-70[ans avec 31% des cas; ce taux chute à 14% pour la classe d'âge de 80 ans et + (**Figure 6**).

III.3. Répartition des patients par localités

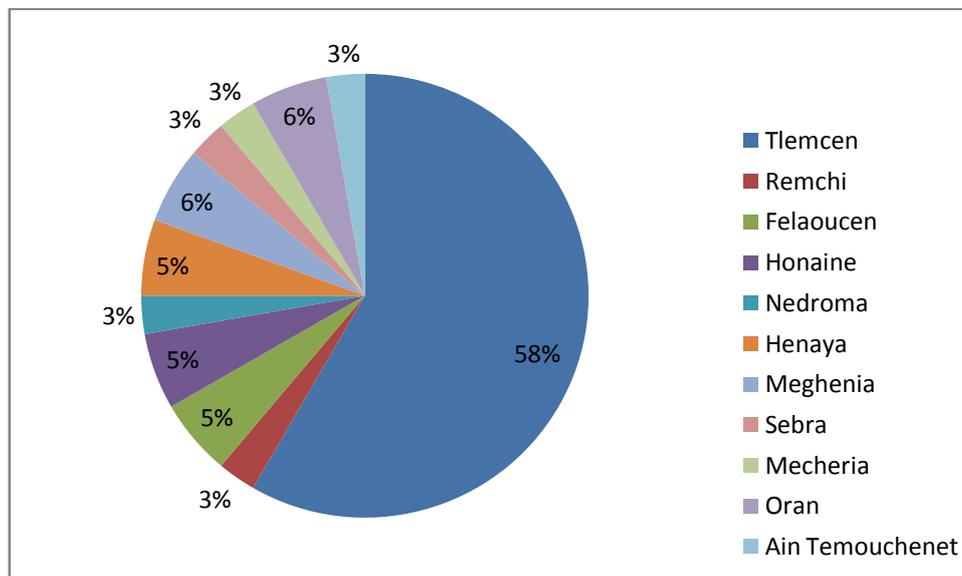


Figure 7 : Répartition des patients par localités.

Les résultats obtenus montrent que plus de la moitié des patients (58%) proviennent de la Daïra de Tlemcen, suivie par la Daïra de Maghnia avec 6% des cas. Les daïras de Hennaya, Honaine, et Fellaoucen représentent chacune 5% des cas, et celles de Nedroma, et Sebra chacune 3% des cas, et enfin 9% demeurent hors la wilaya de Tlemcen. **(Figure 7)**

III.4. Répartition selon le sexe et la région

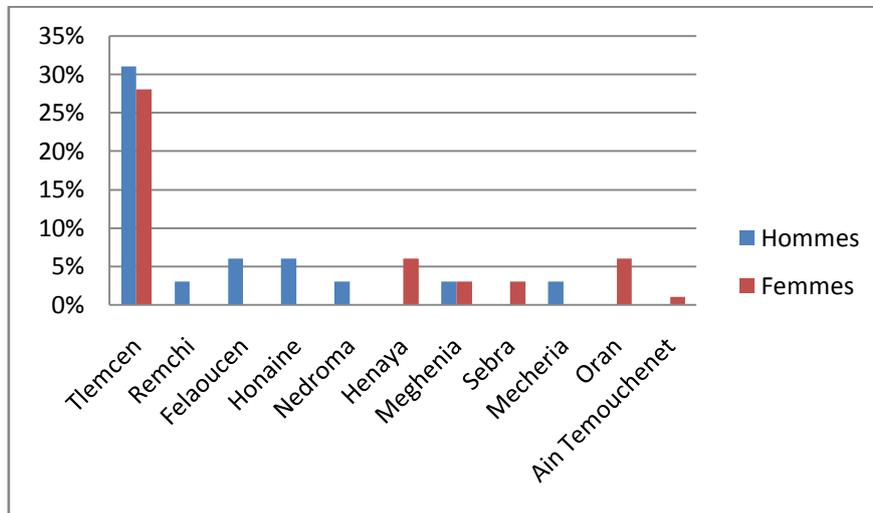


Figure 8 : Répartition des patients selon le sexe et la région.

Pour la répartition par localité, on remarque des fréquences élevée en générale pour les deux sexes dans la région de Tlemcen, et des fréquences faible pour Remchi, Fellaoucen, Honaine, Nedroma, Hennaya, Meghnia, Sebra, Mecheria, Oran et Ain Temouchenet, bien qu'on note une légère prédominance masculine pour toutes les localités. (Figure 8)

III.5. Répartition des patients selon les antécédents médicaux

a- Antécédents personnels médicaux

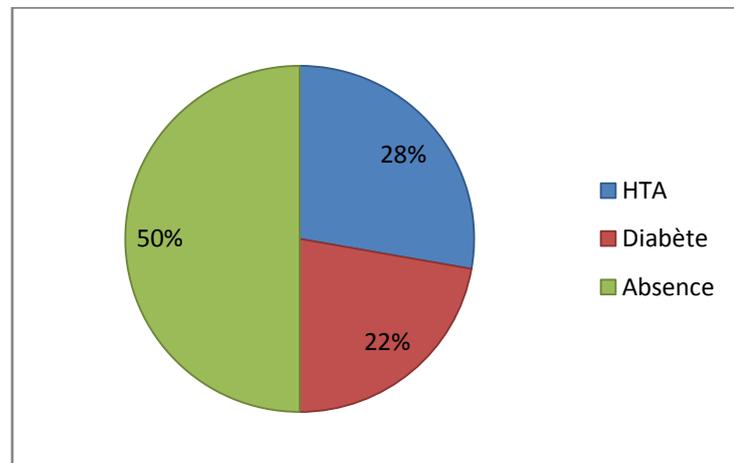


Figure 9 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux personnels.

Sur 36 cas de patients atteints la maladie de Parkinson, 18(50 %) n'ont aucuns antécédents personnels, par contre 8(22%) patients étaient diabétiques, 10(28%) patients étaient hypertendus. (Figure 9)

b- Antécédents familiaux médicaux

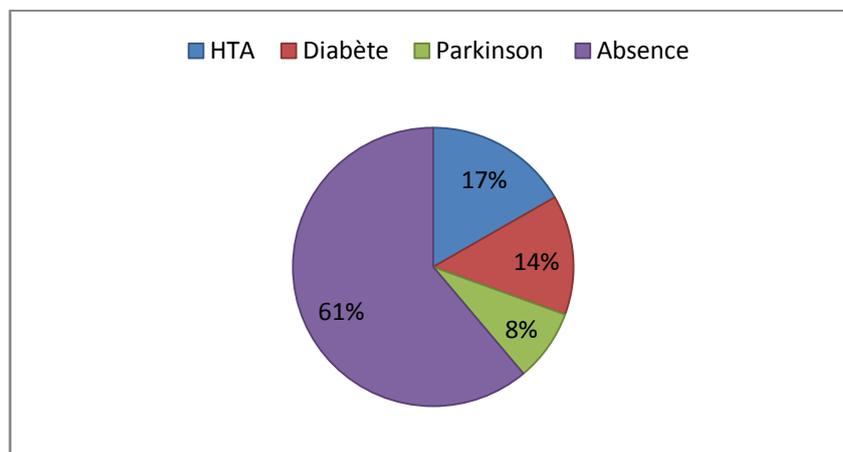


Figure 10 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux familiaux.

Dans notre étude 39% des patients atteints de la maladie de parkinson ont un antécédent familial, parmi eux 17% des cas ont un antécédent familial d'hypertention ,14% des cas ont un antécédent de diabète et 8% des cas ont un antécédent familial de maladie de parkinson .Enfin on remarque l'absence des antécédents familiaux chez 61% des patients (Figure 10).

III.6. Répartition des patients selon leur groupe sanguin

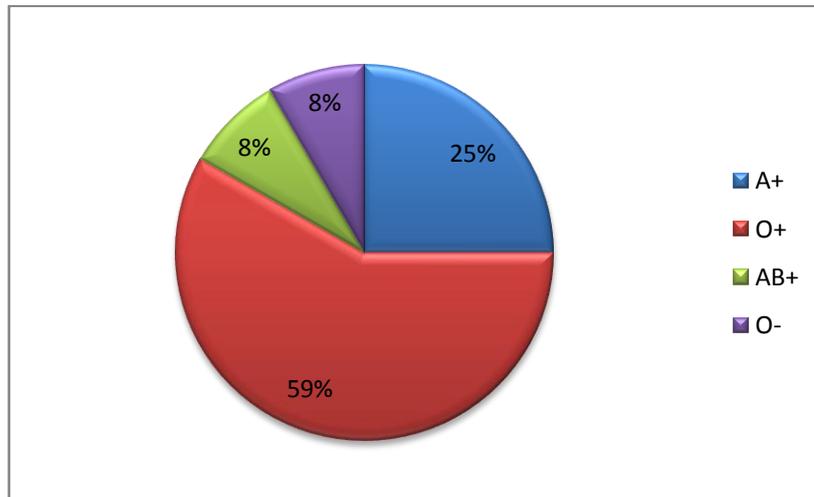


Figure 11: Répartition des patients selon leur groupe sanguin.

Les patients avec un groupe sanguin O+ représentent 59% des cas, 25% des patients ont un groupe sanguin A+, et 8% des patients ont un groupe sanguin AB+ et O-(**Figure 11**).

III.7. Répartition des patients selon le mariage consanguin

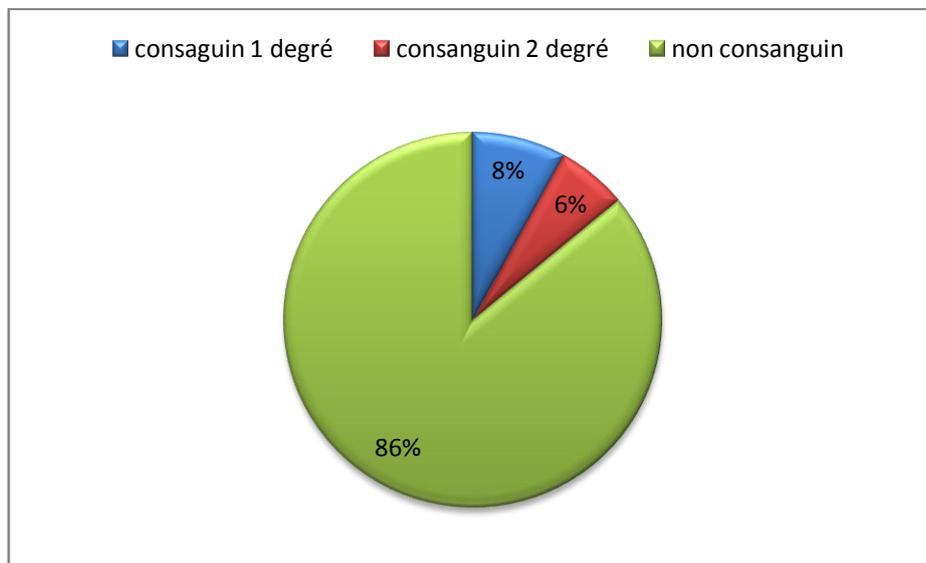


Figure 12: Répartition des patients selon Mariages consanguins

Le taux de consanguinité dans la population étudiée est de 14%. On note un taux de consanguinité de 8% des unions du premier degré et 6% des individus issus d'union du deuxième degré. Le taux des individus malades issus des mariages non consanguins est de 86% (**figure 12**).

III.8. Répartition des patients selon la notion de tabagisme

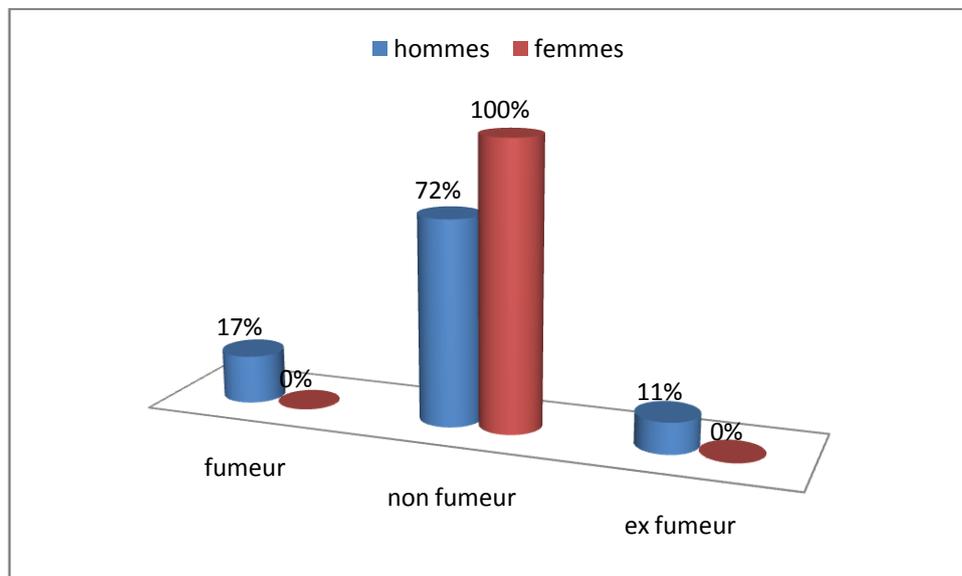


Figure 13 : Répartition des patients selon la notion de tabagisme.

Les résultats montrent que 17% des hommes sont des fumeurs, 72% sont non-fumeurs et 11% sont des ex-fumeurs, tandis que pour les femmes, notre enquête a révélé que 100% des femmes sont non-fumeurs (**Figure 13**).

III.9. Répartition des patients selon l'âge d'apparition de la maladie

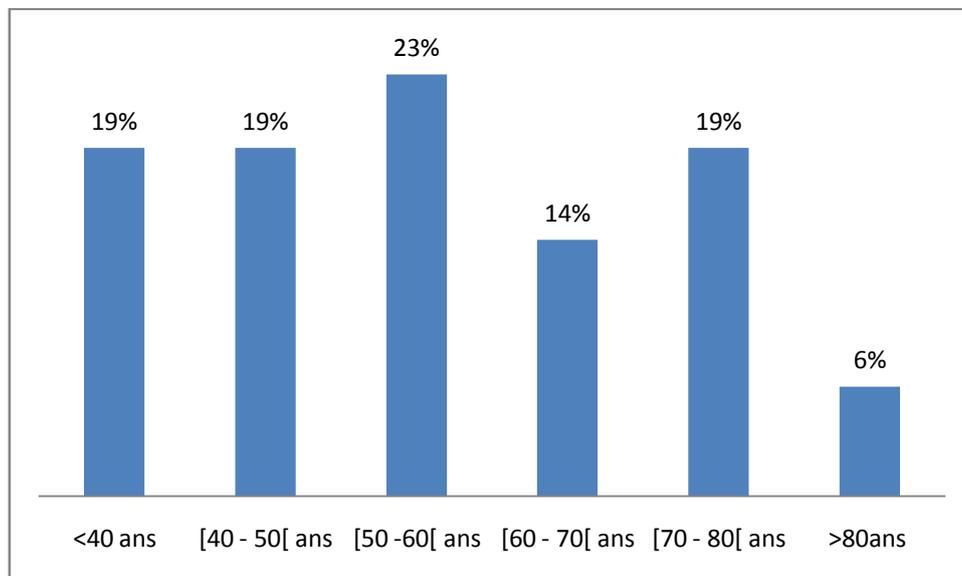


Figure 14 : Répartition des patients selon l'âge d'apparition de la maladie.

Nos résultats montrent que La maladie apparait dans 23%des cas à l'âge de 50 à 60ans(**figure 14**).

III.10. Comparaison du taux de prévalence de la maladie de parkinson à Tlemcen par rapport à celui des autres populations

La prévalence de la maladie de Parkinson à Tlemcen est estimée à 3.6/100 000 habitants (0.036%) selon notre étude.

Malheureusement dans cette étude on c'est heurté avec l'absence des études épidémiologiques en Algérie pour pouvoir comparer nos résultats, donc on a été obligé de comparer avec des résultats européens ce qui nous semblent non significative et non comparable.

Concernant la France, la prévalence de la MP été estimée à 300 pour 100 000 habitants. (3%) Au Canada, Le taux de prévalence est de 200 pour 100 000 habitants (2%). La prévalence réelle de la maladie de Parkinson au Royaume-Uni est de 200 pour 100 000 habitants(2%).

Au États-Unis est estimé à environ 300 par 100 000 habitants (3%). **(HAS 2014)**

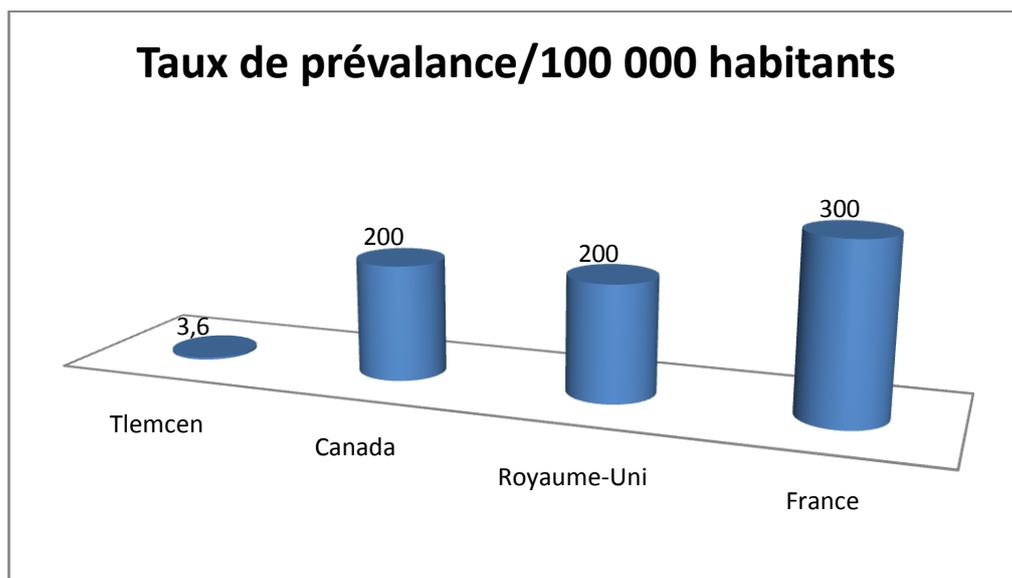


Figure 15 : Comparaison à l'échelle mondiale du taux de prévalence de la maladie de Parkinson.

Chapitre IV : Discussion

IV. 1. Répartition des patients par tranches d'âge :

Les résultats obtenus confirment que la maladie de parkinson touche des sujets âgés de 60-85 ans, dans 64% des cas. Nos résultats concordent avec les travaux d'INSERM (**A. Alpérovitch, 2003**) qui ont révélé 70% de malades âgés de 60-85 ans.

IV. 2. Répartition des patients par localités :

Les résultats montrent que 58% des patients réside dans la région de Tlemcen, et les autres dans différentes localités. Les différences entre les régions sont dues probablement aux différences démographiques entre ces régions (effectif de ces populations et leur structure d'âge, et aussi à la proximité de la consultation spécialisée.

IV. 3. Répartition des patients selon sexe :

Les résultats montrent une égalité entre les deux sexes avec un sexe- ratio égale à 1 mais ces résultats ne concordent pas avec les travaux (**Elbaz, A. Damier, P. 2004**) qui ont révélé une prédominance masculine : sex- ratio égale à 1,5.

Cette discordance avec les données de la littérature est due à notre échantillonnage qui n'a pas englobé tout les consultations neurologiques (secteur public et privé), aussi à la durée courte de notre étude.

IV. 4. Répartition des patients selon les groupes sanguins :

Les résultats obtenus indiquent une prédominance du groupe sanguin O+ (59% des cas), suivie du groupe sanguin A+ (25% des patients). Nos résultats s'expliquent par l'étude de (**Zaoui, et al, 2007**) qui a trouvé que la fréquence phénotypique de groupe sanguin « O » est la plus élevée dans la population de Tlemcen avec un pourcentage de 44,04% ;suivi du groupe sanguin « A » avec un pourcentage de 39,28% .

IV-5- Répartition des patients selon la consommation de tabac :

Les résultats montrent que 72% des hommes malades sont non-fumeurs (100% des femmes étant non fumeuses) ce qui concorde avec la littérature. De nombreuses études cas-témoins ont montré une relation inverse entre maladie de Parkinson et tabagisme, et certaines d'entre elles ont également pu mettre en évidence une relation dose-effet significative. Cette relation a été confirmée dans quatre études de cohorte. Une méta-analyse de ces études a calculé un OR associé au tabagisme de 0,60(Hernan MA, et al 2002).

IV -6-Répartition des patients selon les antécédents familiaux :

Parmi les 36 patients, 8% ont mentionné avoir au moins un antécédent familial parkinsonien ce qui concorde avec les résultats de (De Lau, L. et Breteler, M. 2006) qui estime que la forme familiale de la maladie représente 10% des cas.

Bien que la maladie soit considérée comme sporadique chez la plupart des patients, les personnes ayant des antécédents familiaux de Parkinson ont un risque accru de développer cette maladie : chez les parents de premier degré, le risque est multiplié par 2 à 14. Ceci peut résulter d'une prédisposition génétique. (Jeanne Zeller-Sigala ,2001)

Conclusion

La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative, complexe dont les origines sont encore inconnues, retrouvée fréquemment chez les sujets âgés, notamment entre 50 et 70 ans. L'âge est en effet le principal facteur de risque.

Chaque patient présente une symptomatologie motrice, cognitive, psychique, comportementale et somatique qui lui est propre, entraînant une gêne plus ou moins importante au quotidien. Elle évolue selon différents stades et conduit inévitablement à un handicap fonctionnel sévère. Une large proportion de patients présente des troubles cognitifs souvent discrets pouvant évoluer avec le temps et répondre aux critères de démence associée à la maladie de Parkinson.

Des progrès importants ont été obtenus ces dernières années dans l'identification des facteurs étiologiques de la maladie de Parkinson, qu'ils soient génétiques ou environnementaux. Dans quelques cas, la mutation d'un seul gène est en cause, mais, dans la plupart des cas, l'origine est vraisemblablement multifactorielle, impliquant des gènes multiples et des facteurs environnementaux.

Malgré ses insuffisances méthodologiques, cette étude devrait permettre d'actualiser les connaissances sur l'épidémiologie de la maladie de parkinson dans la population de Tlemcen. Une étude sur une population plus importante à Tlemcen et dans d'autres régions de l'Algérie permettra de compléter ces données et d'ouvrir des perspectives de recherche pour une meilleure compréhension de cette maladie.

Annexes

Annexe 1

Questionnaire

Code : /____/

Date : //

- Sexe : - Masculin(1) –Féminin(2) /___/
- Age :/____/ ans
- Date et lieu de naissance :/ / / /
- Adresse actuelle :
- Origine ethnique : Berbérophone(1), Arabophone(2), autre(3) /___/
- Groupe sanguin :

- Degré de consanguinité : 1er degré
- 2eme degré

- Statut matrimonial : - Célibataire(1) - Marié (e)(2)
- Divorcé (e)(3) - Veuf (ve) (4) /___/

- Niveau d’instruction :
-Analphabète(1), -Primaire(2), -Moyen(3)
-Secondaire(4), - Universitaire(5), -Autre(6) / /

- Profession actuelle :.....

- **Les données anthropométriques :**

- Poids : kg

- Taille : cm

- IMC :

- **Antécédents Personnels :**

- a- Médicaux :

- HTA

- Diabète

- Autres

- Traiter vous la maladie ? oui (1), non(2) / / si oui quel est le type de traitement ?

.....

.....
.....

b-

Chirurgicaux:.....
.....
.....

• **Antécédents familiaux :**

a-Médicaux :
.....
.....
.....

b-Chirurgicaux :
.....
.....
.....

• **Antécédent de :**

1-prise de neuroleptiques (datant de moins de 6 mois), Oui(1), Non (2) / /
Si oui préciser (date, durée, type et dose)

2-AVC : Oui (1), Non(2) / /

3-Intoxication (au CO, Mn) : Oui(1), Non(2) / /

4-Autres : préciser

• **Habitudes de vie :**

-Tabagisme :

1-Actuellement : Oui(1), Non(2) / /
Si oui : / /paquet/j, depuis / /ans

2-Ancien : Oui(1), Non(2) / /
Si oui : durée:/ /ans, / /paquet/j

- **Donnée sur la maladie (parkinson) :**

*L'Age de début des premiers signes de la maladie : /___/

*Le et/ou les premiers signes de la maladie :

- Tremblement de repos.
- Akinésie (difficulté d'initiation du mouvement).
- Bradykinésie (lenteur des mouvements).
- Hypokinésie (pauvreté du mouvement).
- Raideur des mouvements (rigidité).
- Instabilité posturale.
- Autres

*L'Age de diagnostic de la maladie parkinson): /___/

*Le traitement actuel :.....

.....
.....
.....

- Existent t- ils d'autres malades dans la famille ?oui(1), non (2) / /
Si oui préciser.

- Autres affectations dans la famille :

- 1- Tremblement essentiel.
- 2- Maladie d'Alzheimer.
- 3- Trisomie 21.
- 4- Autres.

Annexe 2

Extraction de l'ADN génomique humain à partir du sang total par la technique NaCl « Salting Out ».

Le but de l'extraction va être d'isoler l'ADN des autres composés de la cellule (protéines et acides nucléiques autres que l'ADN tels que l'ARN etc...)

Les techniques d'extraction des acides nucléiques relativement simples, permettent d'obtenir un ADN de pureté élevée et de quantité importante. Elles ont pour but de récupérer les acides nucléiques en suspension et de les resuspendre dans un tampon adéquat. Il convient simplement d'éviter toute destruction enzymatique ou mécanique de l'ADN.

1. Principe

Le principe est celui d'un « salting out », c'est à dire d'une déshydratation suivie d'une précipitation des protéines par une solution de chlorure de sodium saturée. Après précipitation des protéines, l'ADN est précipité par de l'éthanol puis repris en suspension.

2. Matériels, réactifs et appareils utilisés

- Matériels : Seringues de 5 ml stériles, Gants, Tubes falcon, Eppendorfs, Embouts, Pipettes pasteur, Pissettes, Bêchers, éprouvettes, Portoirs, Micropipettes.
- Réactifs : EDTA, Tris, NaOH, HCl, SDS, NaCl, Protéinase K, Ethanol 70%.
- Appareils : Appareil à glace, Centrifugeuse, Bain marie.

3. Protocole

A- Lyse des globules rouges :

La première étape consiste à diluer le sang avec environ 4 volumes de TE 10/10 avec agitation douce, et incuber dans la glace 30 min pour que la lyse des hématies ait lieu.

- Centrifuger à 2500 T/min pendant 15 min.
- Eliminer doucement le surnageant.
- Remettre en suspension les cellules avec 15 ml de TE 10/10 avec agitation si nécessaire.

- Le culot doit être complètement dissocié, et compléter le tube à 45 ml de TE 10/10.
- Remette dans la glace pendant 10 minutes, puis centrifuger 10 min à 3000 T/min.



Ces étapes consistent à éliminer les globules rouges (puisqu'elles ne contiennent pas d'ADN) et toutes les impuretés du milieu extra cellulaire. Et la centrifugation permet de séparer les globules blancs des débris de globules rouges. A la fin de la centrifugation, il apparaît au fond du tube un « culot » blanc (ce sont les restes de globules blancs) et un « surnageant » rouge (ce sont les débris de globules rouges) que l'on va retirer du tube.

Refaire cette étape jusqu'à ce que le culot soit translucide.

B- Lyse des globules blancs:

Pour cette étape, on utilise une solution agressive de détergent (SLB) afin de déstabiliser la membrane des globules blancs et le noyau de la cellule. Ensuite, 125 µl de l'enzyme « Protéinase K » est ajoutée à la solution à 20 mg/ml, pour dégrader les protéines de la cellule.

Le tube est incubé à 37°C dans un bain marie sous agitation douce, pendant le reste de la journée, et la nuit entière, afin d'avoir une activité optimale de la protéinase K.

C- Précipitation de l'ADN

On reprend le travail le lendemain et on remarque que suite à cette étape, le tube contient un mélange d'ADN, et les restes de la cellule : fragments de protéines, résidus de la membrane de la cellule et toutes les molécules du cytoplasme.

Un volume de 2 ml de NaCl est ajouté au mélange, qui est ensuite agité vigoureusement et centrifugé à 4000 T/min pendant 10 min.

Grâce à la précipitation, on peut séparer l'ADN du reste de la solution de lysat. Pour cela on récupère cette fois le surnageant dans un autre tube et ajouter deux volumes d'éthanol absolu froid pour éliminer le maximum de la solution de lyse, c'est l'eau qui va solubiliser les impuretés autour de la pelote d'ADN (la méduse).



Références bibliographiques

1. Aouar Metri Ammaria, Sidi-Yakhlef Adel, Biémont Christaian, Saïdi Mohamed, Chaïf Okacha, Ouraghi Sid Ahmed.,(2012). A genetic study of nine populations from the region of Tlemcen in Western Algeria: a comparative analysis on the Mediterranean scale. *Anthropological Science*; 120,209-216. <http://doi.org/10.1537/ase.120618>
2. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group.
3. Björklund, A., Dunnett, S. B., Brundin, P., Stoessl, A. J., Freed, C. R., Breeze, R. E., & Barker, R.(2003) Neural transplantation for the treatment of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 2(7), 437-445.
4. Bronstein, A. M., Bloem, B. R., & Bhatia, K. P. (2004). *Clinical Disorders of Balance, Posture and Gait*. Arnold Publishers.
5. De Lau LML, Breteler MMB.(2006) Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*; 5:525–35.
6. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al.(2007) Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*; 68:384–6.
7. DREES (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques). Etude sur l'état de santé de la population en France, édition 2015-3 : « Parkinson et souffrances de vie ».
8. El Watan le 05 - 04 – 2009
9. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. (2010). What predicts mortality in Parkinson disease? A prospective population-based long-term study. *Neurology*; 75:1270– <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f61311>.
10. Foubert-Samier A, Helmer C, Perez F, Le Goff M, Auriacombe S, Elbaz A, et al.(2012) Past exposure to neuroleptic drugs and risk of Parkinson disease in an elderly cohort. *Neurology*;79:1615–21.<http://dx.doi.org/10.1212/>
11. HAUTE AUTORITE DE SANTE. « Haute Autorité de Santé « Guide du parcours de soins : MALADIE DE PARKINSON ».2012. Disponible sur: « Neurologie: Sous la direction de N.LAPIDUS, S.AYADI, B.BAJER: 9782356400161 S éditions, Le livre de l'externe Livre ».Consulté le 2 mars2014.
12. http://www.unitheque.com/Livre/s_editions/Le_livre_de_l_externe/Neurologie-19903.html?

13. Hernan MA, Takkouche B, CaamanoIsorna F, GestalOtero JJ. A (2002) meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002 ; 52 : 276-84.
14. Hernan, M. et *al.* (2002), A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease, *Annals of Neurology*, vol. 52, p. 276{284.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70471-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9).
15. Institut national de la santé et de la recherche médicale
16. Jeanne Zaller-Sigla, Facteurs génétiques et la maladie de parkinson, une étude islandaise, volume 7, numéro 2, Février 2001.
17. Kahle, W. (2007). Atlas de poche d'anatomie: Tome 3, Système nerveux et organes des sens. Médecine Sciences Publications.
18. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015;389:896– 912.
19. Krzovska, M. (2009). Basics Neurologie. Elsevier, Urban& Fischer.
20. Lees AJ, Hardy J, ReveszT.Parkinson's disease.*Lancet*. 2009 Jun 13;373(9680):2055-66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60492-X.
21. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W,(2009) A Double-Blind, Delayed-Start Trial of Rasagiline in Parkinson's Disease
22. Ooreka, 2015- <https://parkinson.ooreka.fr>
23. Parkinson J, An Essay on the Shaking Palsy, Sherwood, Neely, and Jones, London, UK, 1817.
24. Petrovitch, H. et *al.* (2002), Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study, *Archives of Neurology*, vol. 59, p. 1787{1792.
25. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000; 21:435–40.
26. Purves, D., &Jeannerod, M. (2005). Neurosciences. De Boeck Supérieur.
27. rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1268-78.
28. Site web de l'Universit_e Lille 1, <http://www.fil.univ-lille1.fr/>
29. Site web de SOS Parkinson, <http://sosparkinson.jimdo.com/>
30. Site web du National Institute of Neurological Disorders and Stroke, <http://www.ninds.nih.gov/>
31. Synthèse élaborée collectivement par la rédaction, Interactions médicamenteuses patients parkinsoniens, *La Revue Prescrire*, 2011, tome 3, numéro 338, p.271-280.

32. Trepel, M. (2008). Neuroanatomie mit StudentConsult-Zugang: StrukturundFunktion. Elsevier,Urban&FischerVerlag.
33. Vérin, M., &Defebvre, L. (2011). La maladie de Parkinson. Elsevier Health Sciences
34. ZAOUI.S, FEINGOLD.J, MEGHENNI.K, CHABANE SARI.D, (2007) ABO and rhesus blood groups système en Tlemcen population west Algerian.

الملخص

العنوان: توصيف الوبائي الجيني لمرض الباركنسون لسكان ولاية تلمسان .
مقدمة: مرض الهاركنسون أو مرض الشلل الرعاشي هو مرض عصبي ينتج عن نقص في كمية الدوبامين و ذلك نتيجة تلف منظومة إنتاج الدوبامين في المادة السوداء على مستوى الدماغ. **المواد و الطرق:** من أجل توصيف مرض الباركنسون لدى سكان ولاية تلمسان، أجريت دراسة لمدة 3 أشهر على مستوى المستشفى الجامعي بتلمسان قسم علوم الأعصاب و مركز متخصص في المراجعة الطبية "بودغن". **النتائج:** غالبية المرضى المسجلين في الدراسة يقطنون على مستوى دائرة تلمسان، مع تسجيل ارتفاع في وتيرة الفئة العمرية ما بين 50 إلى 70 سنة (20 حالة/36)، قد أظهرت النتائج مساواة ما بين الجنسين. 8% من الحالات فقط لديهم مصاب بالمرض على مستوى العائلة، 72% من المرضى غير مدخنين.
الخاتمة: لسوء الحظ لا يزال تشخيص مرض الباركنسون متأخر جداً، من أجل تشخيص مبكر يجب تثقيف و توعية المجتمع خاصة كبار السن .
الكلمات الرئيسية: مرض الباركنسون، الخصائص الوبائية، سكان تلمسان، العامل الوراثي، كبار السن

Résumé

Titre : Caractéristiques épidémiogénétique de la maladie de Parkinson dans la population de Tlemcen.

Introduction : la maladie de parkinson est une maladie neurodégénérative caractérisée par la destruction d'une population spécifique de neurones: les neurones à dopamine de la substance noire du cerveau. **Matériel et méthodes :** Dans le but de collecter des données relatives à la caractérisation épidémiogénétique de la maladie de parkinson dans la population de Tlemcen, une étude descriptive rétrospective, basée sur un questionnaire, a été réalisé sur une période de 3 mois (mars à mai 2017) au niveau du service de neurologie du CHU Tlemcen et le centre des consultations spécialisées « Boudghene ». **Résultats :** L'analyse des données a révélé quela majorité des patients recrutés dans cette étude résident à la Daïra de Tlemcen. La tranche d'âge entre 50 et 70 ans (20 cas/36) été la plus touchée, le sexe ratio H/F est de 1. 8% des cas seulement présentent un antécédent familial de la maladie de Parkinson et 72% des malades sont non-fumeurs. **Conclusion :** malheureusement le diagnostic de la maladie de Parkinson est souvent tardive alors que de nombreux neurones sont déjà détruits et le traitement n'est pas encore bien établi ; d'où la nécessité de sensibiliser la population, notamment les personnes âgées. Beaucoup de données sur la maladie sont manquantes, il est donc indispensable et urgent d'entreprendre des investigations.

Mots clés : maladie de Parkinson, population de Tlemcen, Caractéristiques épidémiologique, facteur génétique, sujet âgé.

Abstract

Title: Genetic epidemiological characterization of Parkinson disease in Tlemcen.

Introduction: Parkinson's disease is a neurodegenerative disease characterized by the destruction of a specific population of neurons: dopamine neurons of the black substance of the brain. **Instrument and Methods:** In order to collect data regarding epidemiogenetic characterization of Parkinson's disease in the Tlemcen population, a retrospective descriptive study, based on a questionnaire, was carried out over a period of 3 months in both the Neurology unit of the Tlemcen hospital and in Boudghene clinic. **Results:** The majority of sample informants of this study are form Tlemcen city. The results revealed that a high frequency for the age group between 50 and 70 years (20 cases / 36) are concerned with this disease; however, sex ratio was balanced. Only 8% of the informants have familial antecedent of Parkinson's disease and 72% of the patients are non-smokers. **Conclusion:** unfortunately, Parkinson's disease remains detected very late when many neurons are already destroyed. The treatment is not yet developed and is symptomatic. Hence, we need to sensitize the population especially the elder ones. Many data concerning the disease are not available, so it is essential and urgent to undertake in-depth investigations.

Key words: Parkinson's disease, Tlemcen population, Epidemiological characteristics, genetic factor, elderly.