



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et
de l'Univers



Département de Biologie

MEMOIRE

Présenté par

RAHALI Aziza

ROUANE Fatima Zohra

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Biologie moléculaire et cellulaire

Thème

**Enquête sur les facteurs de risques de la maladie de parkinson dans
la wilaya de Tlemcen**

Soutenu le 24/09/2020 devant le jury composé de :

Président	MKEDDER I	M.C.B	Université de Tlemcen
Encadreur	BRAHAMI N	M.C.B	Université de Tlemcen
Examineur	TRIQUI C	M.A.A	Université de Tlemcen

Année universitaire 2019/2020

Remerciement

Louange à Allah, le très puissant, clément et miséricordieux de nous avoir donné la force et la patience nécessaires pour réaliser ce travail de recherche.

Au moment où s'achève ce travail, permettez-nous de remercier du fond du cœur, tous ceux et toutes celles qui, pendant cette période de mémoire, m'ont dirigée, soutenue, aidée et encouragée.

Nos plus vifs remerciements vont d'abord à madame Brahami Nabila, maître de conférences classe B au département de biologie, Université de Tlemcen pour avoir accepté de nous encadrer et nous avoir proposé ce sujet de mémoire. Merci pour votre gentillesse, votre patience, vos précieux conseils et la totale confiance que vous nous accordé.

Nous tenons à exprimer nos chaleureux remerciements à docteur Baraka qui nous accueille dans le service neurologie et psychiatrie au niveau de CHU Tlemcen.

Nos sincères remerciements s'adresseront également à Mme Mkedder Ilham, Maître de conférences classe B au département de biologie de nous avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Nous remercions également Mme Triqui Chahinez, Maître assistant classe A au département de biologie Université Tlemcen d'avoir accepté de faire partie de jury ce travail.

Dédicaces

A Allah tout puissant qui m'a guidé pour réaliser ce modeste travail.

A tous qui m'ont aidé et soutenu de près ou de loin,

A ma très chère mère, pour tout l'amour et le soutien au long de mes études, que dieu te garde pour moi.

A l'homme de ma vie, mon père rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être, que dieu te protège.

*A mon cher frère **Abderrahim** et ma petite sœur **Hadjer**.*

*A ma chère binôme **Aziza** et toute la famille Rahali.*

A tous les membres de ma famille petits et grands.

A tous mes camarades de la promotion master BMC.

A ma deuxième famille, tous mes amis sans exception pour les plus agréables moments et les meilleurs souvenirs, je vous aime et je vous souhaite tout le succès dans vos vies.

Fatima

Dédicaces

Les louanges sont à Allah seigneur des mondes qui m'a comblé de grâce en me permettant d'achever en bonne.

Afin d'être reconnaissante envers ceux qui m'ont appuyé et encouragé à effectuer ce travail de recherche, je dédie cette thèse :

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour mon voir réussir, que dieu te garde, à Islem.

A mes chères parents: mon père Benammer, dieu repose son âme et ma mère Khadidja en témoignage de ma reconnaissance pour leur patience leurs sacrifices et leur soutien au long de mes études

A mes chères sœurs: Badia, Sihem, Asma, Zineb, Bouchra

A mon cher frère unique Mohammed.

A mon binôme Fatima et toute la famille Rouane.

Affectueuse reconnaissance à madame Brahami Nabila pour tous ses conseils et son dévouement. Vous avez contribué en fonction de vos moyens à affermir ma formation

Sans oublier bien sûr mes chères amies avec qui j'ai passé de très bons moments: Afaf, Nour el Houda

Aziza

Table e matière

Liste d'abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des annexes

Résumé :	11
Introduction	14
Synthèse Bibliographique	16
I. Généralité sur la maladie de parkinson :	17
I.1. Historique :	17
I.2 Définition de la maladie de parkinson :	17
I.3. Epidémiologie :.....	18
II. Anatomopathologie :	18
III. Physiopathologie :	20
III.1. Noyaux gris centraux :.....	20
III.2. Dopamine :.....	21
III.2.1. Définition :	21
III.2.2. Synthèse et dégradation :	22
III.2.3. Les récepteurs dopaminergiques :	23
III.3. La voie Nigrostriée :	25
III.3.1. Boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticale :.....	25
III.4. Lésions tissulaires :	26
III.4.1. Lésions dopaminergiques :	26
III.4.2. Lésions non dopaminergiques :.....	27
IV. Les facteurs de risques et les facteurs protecteurs de la MP :	27
IV.1 Facteurs de risques :	27

IV.1.1 L'âge :.....	27
IV.1.2. Le sexe :.....	28
IV.1.3. Facteurs génétiques :.....	28
IV.1.4. Facteurs environnementaux :.....	30
IV.2. Les facteurs protecteurs :.....	35
IV.2.1. Tabagisme :.....	35
IV.2.2. Caféine :.....	36
IV.2.3. Médicaments anti-inflammatoires :.....	36
VII. Evolution :	36
Matériels et Méthodes.....	38
I. Objectif :	39
Résultats	40
Discussion	42
Conclusion	44
Références Bibliographiques	46
Annexes.....	60

Liste d'abréviations :

A	Alanine
AC	Adénylate cyclase
AD	Autosomique Dominant
AMPC	Adénosine Mono Phosphate cyclique
AR	Autosomique Récessive
a-Syn	alpha-synucléine
BHE	Barrière Hémato Encéphalique
CL	Corp de Lewy
DA	Dopamine
DAG	Diacylglycérol
DAT	Dopamine Active Transporter
DDC	Dopa Décarboxylase
E	Acide glutamique
GPe	Globus Pallidus externe
GPI	Globus Pallidus interne
H2O2	Peroxyde d'hydrogène
I	Isoleucine
K	Leucine
L-Dopa	3,4-dihydroxyphénylalanine
M	Méthionine
MAO-B	Isoforme B de la Monoamine Oxydase B
MP	Maladie e Parkinson
MPDP	1-méthyl-4-phényl-2,3-dihydropyridinium
MPP+	Ion 1-méthyl-4-phénylpyridinium
MPPP	1-méthyl-1-4-phényl-1-4-propionoxyperidine
MPTP	1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine

NO	Monoxyde d'azote
NPP	Noyau Pédonculo Pantin
Nst	Noyau sous thalamique
P	Proline
ROS	Espèces réactives de l'oxygène
SN	Substance Noire
SNC	Système Nerveux Central
SNpc	Substance Noire pars compacta
SNpr	Substance Noire pars réticulata
T	Tyrosine
TH	Tyrosine Hydroxylase
TNF-a	Facteur de Nécrose Tumoral alpha
UCHL1	Ubiquitine C-terminal Hydrolase L1
VMAT-2	Transporteur vésiculaire des Monoamine de type 2

Liste des figures :

Figure 1 : Un ordre chronologique des découvertes les plus importantes en neurologie et en génétique de la maladie de parkinson.

Figure 2 : A: Substance noire normale. B: Substance noire dépigmentée dans la maladie de Parkinson. C: Corps de Lewy dans un neurone du locus Niger.

Figure 3 : Corps de Lewy, avec un centre dense (tête de flèche) et un halo clair Périphérique (flèche).

Figure 4 : L'anatomie des ganglions de la base et ses différentes structures.

Figure 5 : Formule de la dopamine. «Dopamine 2».

Figure 6 : Synthèse de la dopamine. «Dopamine métabolisme».

Figure 7 : Représentation schématique de la synthèse et dégradation de la dopamine au niveau d'une synapse dopaminergique.

Figure 8 : Métabolisme du MPTP.

Figure 9 : Mécanisme d'action du MPTP.

Liste des tableaux :

Tableau 1 : classification des récepteurs dopaminergiques.

Tableau 2 : les 13 loci identifiés associés à la maladie.

Tableau 3 : l'évolution typique de la MP selon échelle de Hoehn et Yahr.

Liste des annexes :

Annexe 01 : questionnaire

Résumé :

La maladie de parkinson (MP) est la seconde pathologie neurodégénérative la plus répandue dans le monde après la maladie d'Alzheimer, elle est définie comme une déficience en dopamine dans la substance noire pars compacta ainsi que des agrégats protéiniques cytoplasmiques (corps de Lewy). Notre travail consiste en une analyse prospective de 07 cas diagnostiqués au C.H.U de Tlemcen et d'identifier les facteurs de risques de cette maladie. Nos résultats concernant 07 patients, 4 hommes et 3 femmes d'âge différents, les facteurs de risques les plus retrouvés sont l'âge, le sexe, l'exposition aux facteurs environnementaux tels que les pesticides et/ou aux métaux lourds plus des traumatismes crâniens. Par contre certains facteurs diminuent le risque de développement de la maladie notamment du tabagisme et de la consommation de la caféine.

Mots clés : Parkinson – dopamine – substance noire pars compacta – corps de Lewy – facteurs de risques.

Abstract:

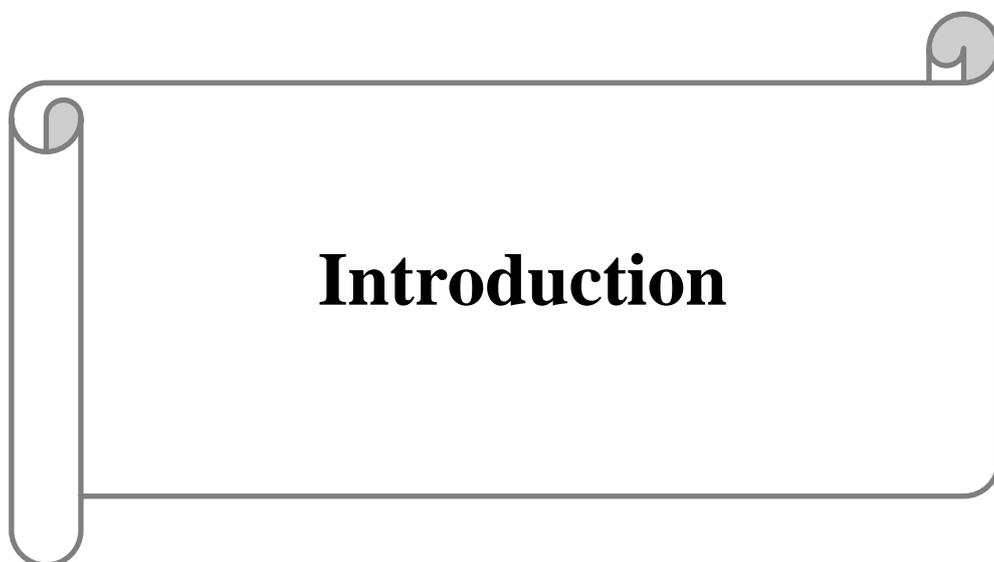
Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative pathology in the world after Alzheimer's disease, it is defined as a dopamine deficiency in the substantia nigra pars compacta as well as cytoplasmic protein aggregates (Lewy bodies) . Our work consists of a prospective analysis of 07 cases diagnosed at the C.H.U of Tlemcen and to identify the risk factors for this disease. Our results concerning 07 patients, 4 men and 3 women of different ages, the most common risk factors are age, sex, and exposure to environmental factors such as pesticides and / or heavy metals plus trauma cranial. On the other hand, certain factors reduce the risk of developing the disease, in particular smoking and caffeine consumption.

Keywords: Parkinson's - dopamine - black substance pars compacta - Lewy bodies - risk factors.

الملخص :

يُعد مرض باركنسون ثاني أكثر الأمراض العصبية التنكسية شيوعًا في العالم بعد مرض الزهايمر ، ويُعرّف بأنه نقص الدوبامين في المادة السوداء وكذلك تجمعات البروتين السيئوبلازمي (أجسام ليوي) يتكون عملنا من تحليل مستقبلي لـ 07 حالة تم تشخيصها بتلمسان ولتحديد عوامل الخطر لهذا المرض. نتائجا بخصوص 07 مرضى و 4 رجال و 3 نساء من مختلف الأعمار ، وأكثر عوامل الخطر شيوعًا هي العمر والجنس والتعرض للعوامل البيئية مثل المبيدات الحشرية و / أو المعادن الثقيلة بالإضافة إلى الصدمات الجمجمة. من ناحية أخرى، هناك عوامل معينة تقلل من خطر الإصابة بالمرض، وخاصة التدخين واستهلاك الكافيين

الكلمات المفتاحية: باركنسون - دوبامين - مادة سوداء بارس كوماكتا - أجسام ليوي - عوامل الخطر.



Introduction :

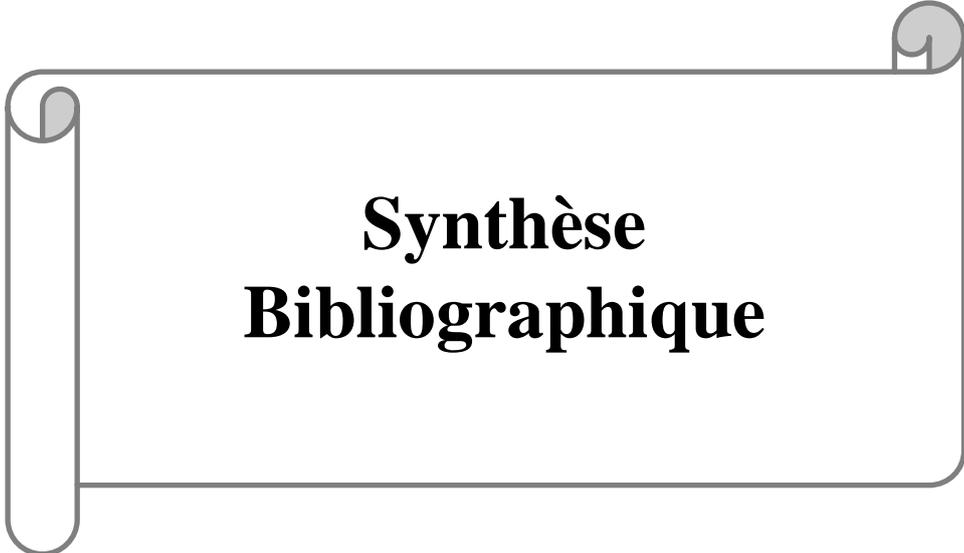
Au cours de la sénescence, le cerveau subit une multitude de changements cellulaires, moléculaires, structurales et fonctionnels, d'ailleurs le processus naturel du vieillissement humain affecte autant les cellules du système nerveux central que les cellules d'autres systèmes organiques (**Mattson et Magnus., 2006 ; Mattson et al., 2002**).

Les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson affecte le fonctionnement du cerveau ou plus généralement le système nerveux de façon progressive au cours de son évolution. Sont alors des maladies caractérisées par la perte sélective et accélérée de différentes zones spécifiques du cerveau adulte (**Mattson et Magnus., 2006**).

La maladie de Parkinson a été décrite officiellement pour la première fois en 1817 par le médecin londonien James Parkinson dans un essai intitulé « An essay of the Shaking Palsy» (**Parkinson, 2002**). Considérée comme la seconde pathologie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer, touche près de 6.3 millions de personnes dans le monde (**Alex, 2016 ; Chrysostome et al., 2003**).

Elle est définie comme une déficience en dopamine résultant d'une lésion ou d'une dégénérescence des neurones dopaminergiques du mésencéphale dans la partie compacte de la substance noire (**Cannon et Greenayre., 2010**).

La présente étude a porté sur une enquête auprès des malades atteints par cette maladie et a pour objectif d'identifier les facteurs de risques de la maladie de Parkinson.



**Synthèse
Bibliographique**

I. Généralité sur la maladie de parkinson :

I.1. Historique :

L'histoire de la maladie de parkinson (MP) a débuté en 1817 par la publication d'un ouvrage intitulé « an Essay on the shaking palsy » sous la signature de James Parkinson (**Richard, 1996**).

En 1912, Fredri Lewy décrit pour la première fois les inclusions cytoplasmiques dans la substance noire maintenant connu sous le nom de corp de Lewy (**Gomperts, 2016**).

En 1919, Tretiakoff a également indiqué la présence de corps de Lewy, il a aussi postulé un lien entre la perte de cellules nerveuses, la rigidité et les tremblements (**Goedert M et al., 2013**).

En 1960, des études ont montré que la MP était due à une carence en dopamine dans le cerveau (**Hornykiewicz, 2017**).

En 1997, une mutation ponctuelle (A53 T) a été identifiée par Polymeropoulos dans le gène codant pour la protéine alpha-synucléine (a-syn) associé à la MP (**Polymeropoulos et al., 1997**).

En 2004, l'identification du gène lié au locus PARK8, situé sur le chromosome 12q12. Cartographié dans une famille japonaise (**Funayama M et al., 2005**). Le calendrier de la MP est représenté dans la (**figure 1**).

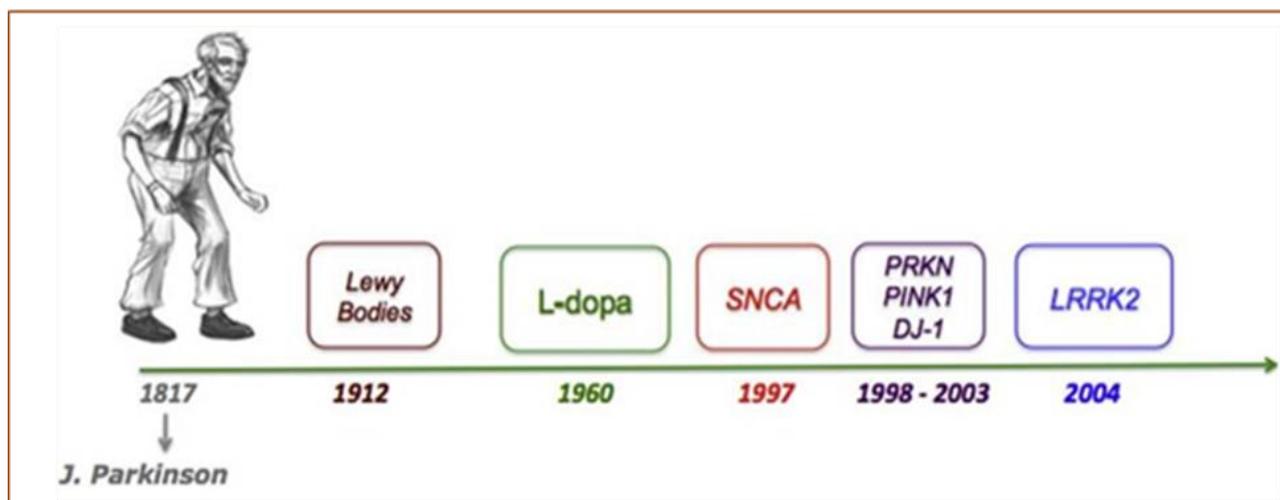


Figure 1 : un ordre chronologique des découvertes les plus importantes en neurologie et en génétique de la maladie de parkinson (**Mastangelo, 2017**).

I.2 Définition de la maladie de parkinson :

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative (**Vidailhet et al., 2018**) qui touche le système nerveux central auquel elle cause de nombreux dommages (**Boublil et al., 2017**). Elle est caractérisé par la dégénérescence progressive (par apoptose) d'une catégorie de neurones du cerveau les neurones dopaminergique de la substance noire (**Anslene, 2005**) et ainsi par la présence d'inclusion

protéiques ubiquitinyllées: les corps de Lewy (**Corti et al.,2003**).

Ces neurones dopaminergiques sécrètent un neurotransmetteur appelé dopamine (**Boublil et al., 2017**) impliqué dans le contrôle de certains nombres de mouvements moteurs (**Dr Robin, 2008**).

Touchant près d'un million de personnes chaque année dans le monde, atteignant le plus souvent les individus âgés, et dure de nombreuses années (**Antoine-Flavien et al., 2009 ; Hirsch, 2004**).

I.3. Epidémiologie :

La maladie de parkinson est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer (**Bower et al., 1999**). Elle existe dans tous les pays avec une prévalence très variable. Elle touche près de 6,3 millions de personnes dans le monde (**Chrysotome et Tison, 2003**).

La prévalence de la MP augmente régulièrement avec l'âge, atteignant 1903 pour 100 000 habitants à l'âge de 80 ans (**Pringsheim, 2016**). Une étude a estimé une prévalence standardisée sur la population française en 2007 de 293 pour 100 000, elle était de 1525 pour 100 000 après 65 ans (**Moisan et al., 2011**). D'autres études retrouvent une prévalence plus faible en Afrique qu'en Europe ou en Amérique du Nord (**Okubadejo et al., 2006**).

L'incidence de la maladie de parkinson varie de 10 à 18 pour 100 000 personnes/années (**Van Den Eden et al., 2003**).

Le sexe est un facteur de risque établi, le risque de développer la maladie à partir de la naissance a été estimé à 2% pour les hommes et à 1.3% pour les femmes, diminuant dans les deux sexes après 70 ans (**Elbaz et al., 2002**).

L'âge est un facteur de risque important pour le développement de la maladie de parkinson. 80% des cas débutent entre 40 et 75 ans, par contre elle débute plus rarement après 80 ans (**Katsen et al., 2007, Beitz, 2014**).

II. Anatomopathologie :

La maladie de parkinson se caractérise par une dégénérescence progressive (par apoptose) des neurones à dopamine localisé au niveau de la substance noire (locus Niger) pars compacta (SNpr), dans le mésencéphale. Ces neurones produisent principalement la dopamine, et leur disparition entraîne une chute progressive des taux de dopamine dans le striatum.

Le degré de sévérité des symptômes moteurs est corrèle avec la perte des cellules nerveuses dans SNpr, mais également dans le noyau dorsal du vague et le locus coeruleus.

Macroscopiquement, les neurones dopaminergiques (producteurs de dopamine) localisé dans la SNpr, locus coeruleus, noyau dorsal contiennent un pigment, la neuromélanine, qui confère à celle-ci leur coloration sombre (**Antoine-Flavien et al., 2009**).

La dégénérescence de ces neurones est mise en évidence par une dépigmentation progressive principalement du locus Niger, mais aussi des autres régions (locus coeruleus, noyau dorsal).

Microscopiquement, il y'a une forte diminution de la quantité des neurones dopaminergiques, et libération de petits dépôts extracellulaires de neuromélanine par les neurones apoptotiques.

Les neurones restants sont atrophiques et contiennent des inclusions cytoplasmiques éosinophiles, sphériques, circulaires appelées corps de Lewy. (**Figure 2**)

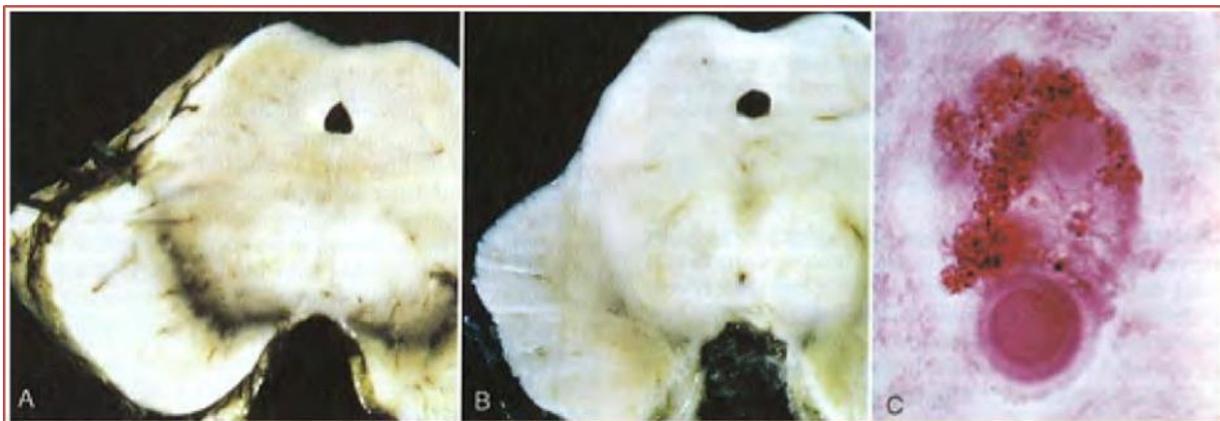


Figure 2 : A : substance noire normale. B : substance noire dépigmentée dans la MP. C : corp de Lewy dans un neurone de locus Niger (**Kumar et al., 2009**).

Ces corps de Lewy (inclusions basophiles intra-neurales) sont des amas protéiques insolubles (**Guigues, 2014**) remarquables grâce à leur centre dense entouré d'un fin halo plus pâle (**Antoine-Flavien et al., 2009**) (**Figure 3**).

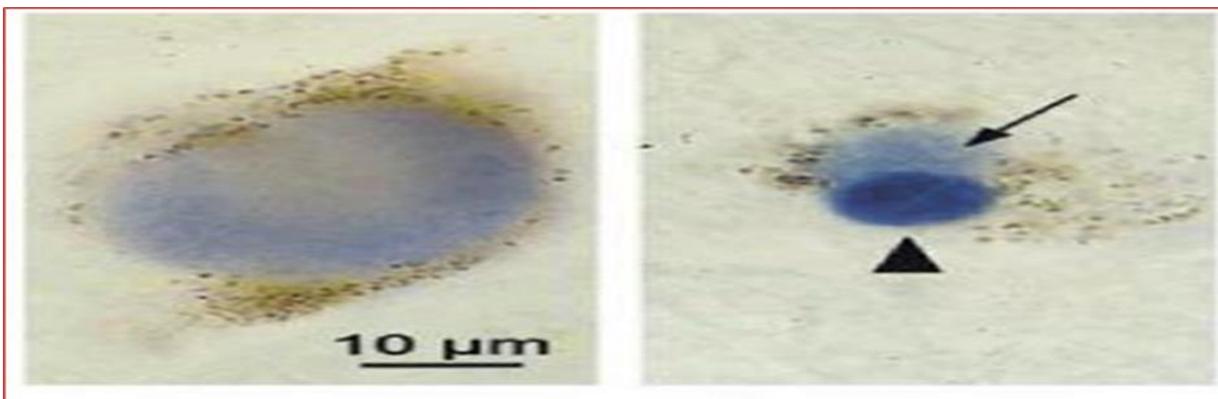


Figure 3 : Corp de Lewy avec un centre dense (tête de flèche) et un halo clair périphérique (flèche) (d'après **Braak et al., 2004**).

Ils sont caractérisés par des dépôts d'agrégats anormaux d'une protéine appelée l'alpha-synucléine qui se forment à l'intérieur des cellules nerveuses du cerveau. Ces dépôts interrompent les messages transmis par le cerveau.

La maladie à corps de Lewy affecte surtout les parties du cerveau liées aux fonctions cognitives et au mouvement (**Millert, 2015**).

L' α -synucléine est une petite protéine (14KDA) (**Galvagnion et Buell, 2015**) abondante dans le cerveau humain. Elle est aussi présente en petites quantités dans le cœur, les muscles et d'autres tissus.

Dans le cerveau, l' α -synucléine se trouve essentiellement à l'extrémité des neurones, plus précisément dans les terminaisons pré-synaptiques (**Millert, 2015**), dont le rôle précis n'est pas encore établi, mais qui semble jouer un rôle dans la plasticité synaptique, plus particulièrement dans la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane plasmique des terminaisons pré-synaptiques des neurones et dans la libération de neurotransmetteurs dans l'espace inter-synaptique (**Galvagnion et Buell, 2015**).

III. Physiopathologie :

La MP est une maladie dégénérative caractérisée par la perte progressive des neurones dopaminergiques qui constituent la voie nigrostriale (**El Hafiani, 2017**). La majorité de ces neurones qui synthétisent ce neurotransmetteur sont situés dans la partie haute du tronc cérébral (dans la SNpc). Elles envoient des projections axonales dans des structures cérébrales profondes, les noyaux gris centraux (en particulier le striatum).

Leurs dégénérescences conduit à un déficit en dopamine dans ces structures à l'origine de l'essentiel de la symptomatologie (**Danier, 2018**).

III.1. Noyaux gris centraux :

Les noyaux gris centraux correspondent à un ensemble de masses de substance grise localisé en profondeur dans les hémisphères cérébraux (**Dr Bertolotti, 2012**).

Les ganglions de la base sont composés de 6 noyaux gris centraux qui forment le système extra-pyramidal, primordial pour l'exécution motrice et qui est impliqué dans les mouvements (**Coralie, 2013**) (**Figure 4**).

- Néostriatum (striatum dorsal) qui comprend :
 - Noyaux gris centraux
 - Le putamen (localisation externe)
- Poléostriatum qui comprend le globus pallidus d'origine diencéphalique (localisation interne) (**Bertolotti, 2012 ; Coralie, 2013**).

- Le Noyau sous-thalamique NST, constitué de neurones glutamatergiques, situé dans le diencéphale (Coralie, 2013).
- La substance noire : qui se trouve dans le tronc cérébral au niveau mésencéphalique
- Le noyau rouge (rôle dans la synergie des mouvements du corps).
- Le thalamus, situé de part et d'autre du 3eme ventricule. C'est le noyau ventro-latéral qui est concerné par l'organisation motrice, il est activateur du programme moteur (Coralie, 2013).

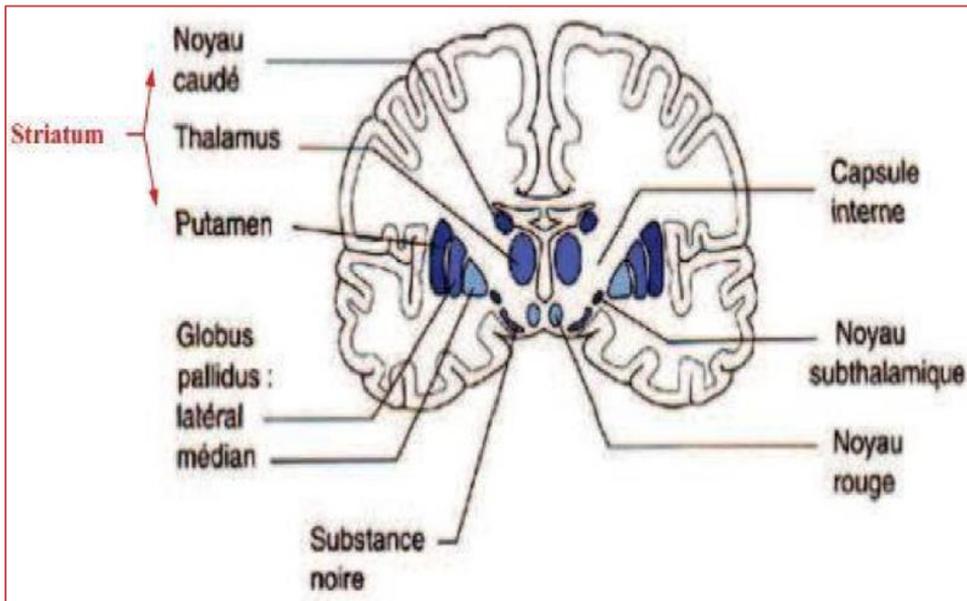


Figure 4 : L'anatomie des ganglions de la base et ses différentes structures (Marieb, 2005)

III.2. Dopamine :

III.2.1. Définition :

La dopamine a été synthétisée pour la première fois en 1910 (Bibi, 2015). C'est une molécule appartenant au groupe des monoamines et plus particulièrement à la classe des catécholamines (Chevallier, 2012), sa formule brute est $C_8 H_{11} O_2 N$ et sa masse molaire est de 153,2 g/mol. (Figure 5)

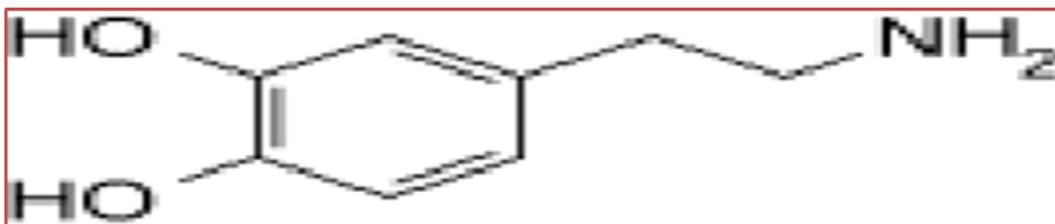


Figure 5 : Formule de la dopamine « Dopamine 2 » (Par Harbin-Travail personnel.

Sous licence public domaine via Wikimedia commons).

III.2.2. Synthèse et dégradation :

La biosynthèse de la dopamine est assurée par une voie métabolique mettant en jeu plusieurs enzymes (**Bibi, 2015**).

La Dopamine (DA) est synthétisée dans les neurones dopaminergiques à partir de la tyrosine, un acide aminé apporté par l'alimentation (**Coralie, 2013**).

La première réaction enzymatique correspond à l'hydroxylation de la tyrosine en L-DOPA (3,4-dihydroxyphénylalanine) par l'enzyme Tyrosine Hydroxylase (TH), ce qui constitue l'étape limitant de la voie de synthèse (**Laatikainen et al., 2013 ; Levitt et al., 1965**).

L'activité de la Tyrosine Hydroxylase augmente par l'intermédiaire d'une phosphorylation dépendante de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), par les influx nerveux, et des ions calcium ou du diacylglycérol (DAG), et diminué par la DOPA (**Bibi, 2015**).

Au niveau périphérique, la deuxième réaction enzymatique correspond à la décarboxylation de L-DOPA en dopamine par l'enzyme dopa-décarboxylase (DDC) (**Tanguay, 2016**) (**Figure 6**).

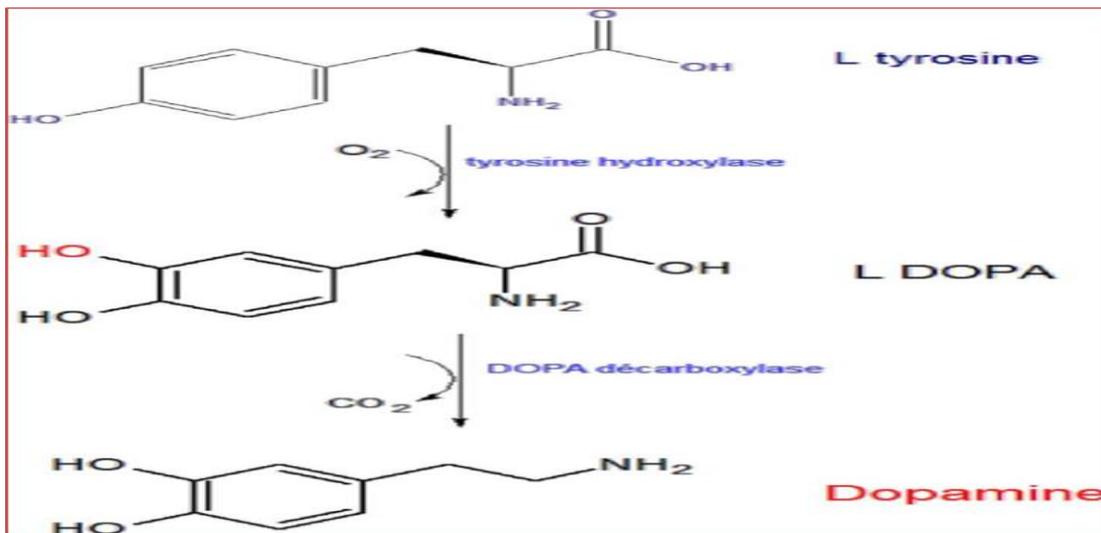


Figure 6 : synthèse de la dopamine « Dopamine métabolisme » (Part Pancrat-travail personnel. Sous licence Creative commons Attribution-share Alike 3.0-2.0-2.0-1.0 via Wikimedia commons).

Dans le cytoplasme, le transporteur VMAT-2 charge la dopamine dans les vésicules synaptiques stockées au niveau des extrémités pré-synaptiques (**Bangassoro, 2001**). Ces vésicules se libèrent lors de l'arrivée d'un potentiel synaptique (**Bibi, 2015**) et déversent la dopamine par exocytose dans la fente synaptique.

Les récepteurs post-synaptiques captent cette dernière pour transmettre le signal neuronal. Mais 80% de la dopamine libérée est recaptée par les neurones dopaminergiques via le transporteur sélectif à 12 hélices transmembranaires : le Dopamine Active Transporter (DAT) (**Bangassoro, 2001**).

La dégradation de la DA se fait essentiellement par deux enzymes. Elle va s'effectuer soit dans la fente synaptique par la Cathécol-O-Methyl transférase (COMT) et la 3-méthoxytyramine est synthétisée, soit à l'intérieur du neurone par l'isoforme B de la monoamine oxydase (MAO-B) au niveau des mitochondries donnant l'acide dihydroxyphénylacétique (**Coralie, 2013**) (**Figure 7**).

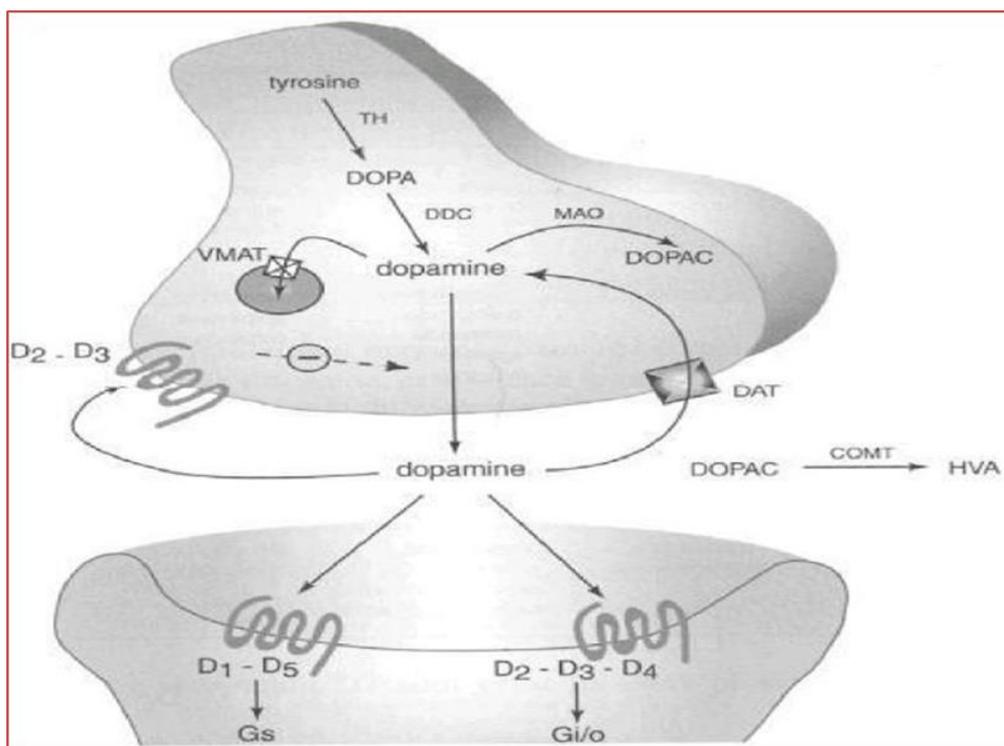


Figure 7 : Représentation schématique de la synthèse et dégradation de la dopamine au niveau d'une synapse dopaminergique. (**Gateff, 2009**).

III.2.3. Les récepteurs dopaminergiques :

Suivant sa localisation dans l'organisme et selon le type de récepteur dopaminergique qu'elle atteint, la dopamine n'a pas exactement la même fonction. En effet elle peut être stimulante ou inhibitrice (**Bibi, 2015**). Ces diverses actions physiologiques sont médiées par cinq sous-types de récepteurs couplés à la protéine G. Ces sous-types sont classés en deux grandes familles, les D1 et les D2 selon les profils moléculaires et pharmacologiques des récepteurs et selon la nature de la protéine G de couplage (**Coralie, 2013**) (**Tableau 1**).

La famille des récepteurs D1 post synaptiques : regroupent les sous-types de récepteurs D1 et D5.

Ils sont des récepteurs métabotropes couplés à la protéine Gs qui activent l'adénylate cyclase (AC) et induisent la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Ces réactions conduisent à une dépolarisation de la membrane post synaptique (**Beaulieu et al., 2015**).

Au niveau central, les récepteurs D1 sont localisés dans le striatum, le noyau accumbens, le tubercule olfactif, et les récepteurs D5 se localisent sur l'ensemble des voies dopaminergiques et du système hypophysaire (**Filloux, 2016**).

La famille des récepteurs D2 pré et post synaptique : regroupe les sous-types de récepteurs D2, D3, D4 (**Beaulieu et al., 2015**). Ils sont des récepteurs métabotropes couplés à la protéine Gi qui inhibe l'adénylate cyclase et qui à leur tour inhibe la production de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Cette inhibition conduit à une hyperpolarisation, limite la fréquence potentielle d'actions et inhibe le neurone post-synaptique (**Coralie, 2013**).

Au niveau central, ils sont présents dans les mêmes structures que les autres récepteurs exception faite de l'hypothalamus et du thalamus (**Filloux, 2016**).

Les récepteurs D1 et D2 fonctionnent de façon synergique par coopérativité positive : l'action de la dopamine sur les D2 se facilite par l'activation de D1. Dans un environnement pauvre en dopamine, les agonistes D1 bloquent les effets des agonistes D2 (**Chevalier, 2012**).

Tableau 1 : classification des récepteurs dopaminergiques

Type	D1	D5	D2	D3	D4
Couplage	Protéine Gs		Protéine Gi		
	Second messenger AMP cyclique				
Mécanisme	Activateurs de l'AC, augmente l'AMPc post-synaptiques		Inhibiteurs de l'AC, diminue l'AMPc pré- et post-synaptiques		
Localisation	SNC, Cortex Striatum, Rétine Système limbique	Vaisseaux rénaux Cœur	Système limbique Hypophyse Intestin	Système limbique	Système limbique

III.3. La voie Nigrostriée :

La SNpc se projette sur le striatum et est principalement constitué de fibres motrices. Il existe deux types de fibres motrices : directes et indirectes. Ces fibres vont créer :

- voie directe qui ne contient pas beaucoup de relais.

- voie indirecte qui contient plus de relais avant d'arriver au niveau du thalamus (l'organe de sortie des deux voies).

Le thalamus va se projeter sur le cortex moteur par une voie excitatrice qui va permettre la motricité (Guigues, 2014).

III.3.1. Boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticale :

Le striatum (noyau caudé+putamen) reçoit des influx du cortex cérébral et les transmet au pallidum (GPe+GPi). De là les informations sont envoyées au thalamus qui projette sur le cortex cérébral qui initie le mouvement par les voies descendantes. Il s'agit donc d'une boucle fermée sur elle-même (Vanderheyden et al., 2004). Cette boucle emprunte deux voies :

- La voie directe (voie striato-nigrale) :

cortex→striatum→GPi/SNpr→thalamus→ cortex (Dr Bertolotti, 2012).

Le putamen contient des récepteurs à la dopamine de type D1 (Antoine-Flavien et al., 2009). La dopamine stimule les récepteurs D1 activés par la substance P (un polypeptide ayant des fonctions de neurotransmetteur et de neuromodulateur) (Filloux, 2016). Ces récepteurs permettent une activation des neurones striataux (Antoine-Flavien et al., 2009) qui se projettent, par l'intermédiaire de fibres GABAergiques inhibitrices, sur la GPi et SNpr qui, à leur tour, projettent sur les noyaux moteurs du tronc cérébral et du thalamus (Filloux, 2016). Les neurones thalamiques peuvent alors exercer leur activité stimulatrice sur les différentes aires motrices du cortex et permettre ainsi l'initiation des mouvements (Antoine-Flavien et al., 2009). La voie directe est donc une voie activatrice de la motricité (Guigues, 2014).

- La voie indirecte (striato-pallidale) :

cortex→striatum→GPe→Nst→GPi/SNpr→thalamus→cortex (Dr Bertolotti, 2012).

Le putamen comporte des récepteurs à la dopamine de type D2 (Antoine-Flavien et al., 2009). La dopamine stimule les récepteurs D2 activés par l'enképhaline (Coralie, 2013). L'activation de ces récepteurs résulte en une forte inhibition des neurones striataux (Antoine-Flavien et al., 2009) qui se projettent, par l'intermédiaire de fibres GABAergiques inhibitrices, sur le GPe puis le noyau sous-

thalamique. Celui-ci se projette à son tour, cette fois par des fibres excitatrices glutamatergiques, sur le GPi.

Cette voie exerce des effets inhibiteurs sur le thalamus (**Filloux, 2016**) ce qui provoque l'inhibition du cortex moteur (Cette voie va diminuer l'inhibition sur le noyau subthalamique qui va lui permettre d'activer le GPi qui va donc inhiber le thalamus).

Dans les conditions physiologiques normales, il y'a donc un équilibre entre la voie directe qui active le système thalamo-cortical permettent la motricité de la voie indirecte qui inhibe cette voie motrice (**Guigues, 2014**).

Dans la maladie de parkinson, la perte neuronale au niveau du locus niger provoque une diminution de la concentration de dopamine tant dans la SN que dans le striatum. Ce déficit en dopamine provoque une perturbation générale des circuits des ganglions de la base (**Antoine-Flavien et al., 2009**).

- Dans la voie directe : les récepteurs D1 ne sont plus stimulés, entraînent désinhibitions du GPi/SNpr, ce qui provoque une forte inhibition du thalamus et du noyau pédonculopontin (NPP)
- Dans la voie indirecte : ce sont les récepteurs D2 qui ne sont plus stimulés, provoquent une hyperinhibition du GPe et par conséquent une hyperactivation du Nst et du GPi/SNpr.

Tout ceci provoque une hyperinhibition de la voie thalamo corticale et du NPP. Cette inhibition excessive conduit aux troubles moteurs parkinsoniens (**Filloux, 2016**).

III.4. Lésions tissulaires :

III.4.1. Lésions dopaminergiques :

C'est des lésions qui correspondent à un déficit en DA dans le striatum (**Hornykiewicz., 1998**). Les symptômes moteurs de la maladie ne sont perceptibles que lorsqu'environ 50% des neurones DA ont dégénérés et lorsque la déplétion en dopamine dans le striatum est supérieure à 70-80 % (**Marsden., 1990**).

III.4.1.1. Lésions mésencéphaliques :

Durant le processus, la perte neuronale s'avère être hétérogène au sein du mésencéphale. Les lésions sont en effet massives au niveau du SNc (+ de 75% de perte neuronale), dans les autres régions mésencéphaliques (la région médiale et médio ventrale, le groupe dopaminergique A8 et la région périaqueducule) la sévérité des lésions ne semble pas liée à la durée d'évolution de la maladie (**Damier et al., 1999**).

III.4.1.2. Lésions extra-mésencéphaliques :

Des neurones dopaminergiques nettement plus restreint que dans le mésencéphale, existent au niveau de l'hypothalamus et de la moelle ne semblent pas être affectés par le processus dégénératif (**Scatton et al., 1986**). Contrairement aux neurones DA de la région fovéal de la rétine ou ceux de la paroi intestinale sont détruit durant la maladie (**Harnoise et Di Paolo, 1990**).

III.4.2. Lésions non dopaminergiques :

La maladie de parkinson ne se limite pas à l'atteinte des neurones DA de la SNc (**Chan et Asan, 1989**). De nombreux systèmes non DA dans le cerveau et dans les organes périphériques sont touchés par le processus pathologique de la maladie, mais moins sévèrement que le système DA (**Gesi et al., 2000**).

III.4.2.1. Système noradrénergique :

Ces lésions pourraient jouer un rôle dans la survenue de trouble de l'équilibre et dans certains troubles cognitifs ou thymiques (**Del Tredici et Braak, 2013**).

III.4.2.2 Système cholinergique :

Des lésions survenant au niveau du noyau basal de Meynert (**Whitehouse, 1987**) du NPP (**Hirsch et al., 1987**) et des noyaux subcoeruleus, participent à la genèse de certains troubles cognitifs (**whitehouse, 1987**) de l'équilibre, aux troubles du sommeil.

III.4.2.3 Système sérotoninergique :

Des lésions des neurones sérotoninergiques du raphé ont été aussi rapportées qui provoquent une détérioration de l'état thymique du patient (**Kovacs et al, 2003 ; Mccance-Katze et al., 1992**).

IV. Les facteurs de risques et les facteurs protecteurs de la MP :

IV.1 Facteurs de risques :

IV.1.1 L'âge :

Les causes exactes de la MP sont incertaines mais l'âge reste le principal facteur de risque indiscutablement établi (**Bruce, 2016**), en effet la maladie a atteint le second rang des maladies neurodégénératives du sujets âgés atteignant le plus souvent les individus âgés (**Antonie-lavien, 2009**). 80% des cas débutent entre 40 et 75 ans elle est rare avant 40 ans où elle représente moins de 10% des cas à début précoce (**Chrysostome et Tison, 2015**).

IV.1.2. Le sexe :

La maladie de parkinson est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. Ce surrisque masculin a été confirmé par plusieurs études, il pourrait être expliqué par les différences biologiques telles que les gènes de susceptibilité liés au chromosome X ou par les hormones sexuelles (**Chrysostome et Tison, 2015**).

IV.1.3. Facteurs génétiques :

La maladie de parkinson a longtemps été considérée comme une maladie sporadique non génétique (**payami et al., 1994**). Ce n'est qu'en 1997 que le gène codant pour l'alpha synucléine a été le premier identifié à l'origine d'une transmission autosomique dominante (**polymeropoulos et al., 1997**). D'autres études et analyses génétiques du génome entier ont identifiés plusieurs autres gènes liés à la maladie (**Tableau 2**).

La majorité des cas de la maladie sont de nature idiopathique, seulement 5% étant de nature génétique (**Dauer et Przedborski , 2003**). Ces cas atteints d'une forme génétique résultent de mutations causant un dysfonctionnement de certaines protéines qui créent alors une nouvelle fonction dominante toxique ou néfaste entravant le bon fonctionnement de la cellule (**Thomas et Beai, 2007**).

Il existe trois gènes qui sont clairement associés à la MP, le gène codant pour l'alpha synucléine (PARK1), pour la parkine (PARK2) et pour DJ-1 (PARK7), d'autres arguments plaident en faveur de l'implication d'un autre codant pour UCH-L1 (PARK5) (**Corti et Brice, 2003**).

Le gène PARK1 codant pour l'alpha synucléine fut l'un des premiers gènes identifiés comme étant associées aux formes familiales (**Polymeropoulos et al., 1997**). Depuis sa découverte trois mutations faux-sens ont été identifiées, la première (A53T) induit des symptômes avec un début précoce, la seconde (A30P) induit un parkinsonisme à début tardif, la dernière mutation (E46K) associées à un phénotype de démence de corp de Lewy (**Polymeropoulos et al., 1997 ; Kruger et al., 1998 ; Zarranz et al., 2004**).

L'alpha synucléine est une protéine qui joue un rôle dans la transmission synaptique, représente la composante principale des CL lorsqu'elle est traduite à partir du son gène muté provoquant dans les neurones une accumulation toxique et un blocage de transport intracellulaire (**Spillantini et al., 1997 ; Golberg et Lunsbury, 2000**).

Ensuite, un autre gène impliqué dans la pathogénèse de la maladie qui est le gène PARK2 codant pour la parkine, les mutations qui touchent ce gène sont la cause la plus fréquente des formes autosomiques récessives (**Wood-kaczmar et al., 2006**). Ainsi les patients parkinsonismes qui présentent ces mutations ne développent pas le CL (**Faprrer et al., 2001**), en effet la parkine est une ligase qui joue

un rôle dans la destruction de certaines protéines par le système ubiquitine-protéasome (**Thomas et Beai, 2007**).

Lorsque la parkine est mutée moins d'éléments indésirables de la cellule sont dégradés ce qui va provoquer une accumulation protéinique toxique pour le neurone (**Kitada et al., 1998**).

D'autres mutations dans le gène PARK7 codant pour la protéine DJ-1 ont également été décrites, il s'agit notamment d'une mutation ponctuelle (L166P) et une délétion génomique (**Bonifati et al., 2003**). Les patients qui portent ces mutations présentent un début précoce avec une lente progression ressemblant donc fortement aux patients portant le gène PARK2 muté (**Corti et al., 2011**).

Le DJ-1 est une protéine qui, normalement, joue un rôle dans la protection des neurones du stress oxydatif (**Wood-Kaczmar et al., 2006**), dans le cas où son gène est muté la cellule serait moins apte à combattre le stress oxydatif causé par le H₂O₂ (**Martinat et al., 2004**).

Enfin, un autre gène PARK5 codant pour l'UCH-L1 témoigne du rôle clé de la voie d'ubiquitylation dans la MP (**Corti et Brice, 2003**). Tout comme la parkine l'UCH-L1 une protéine qui a un rôle dans le processus de dégradation par le protéasome (**Hodai et al., 2007**), une substitution (I93M) pourrait compromettre ce processus en diminuant la quantité de monomères d'ubiquitine disponibles (**Corti et Brice, 2003**).

Tableau 2 : Les 13 loci identifiés associés à la maladie

PARK Locus	Localisation	Transmission	Référence
PARK1	4q21-q23	AD	Polymeropoulos et al., 1997
PARK2	6q25.2-q27	AR	Kitada et al., 1998
PARK3	2p13	AD	Gasser et al., 1998
PARK4	4p15	AD	Deng et yuan, 2014
PARK5	4p14	AD	Leroy et al., 1998
PARK6	1p35-p36	AR	Valente et al., 2004
PARK7	1p36	AR	Banifati et al., 2003
PARK8	12q12	AD	Paisan-Ruiz et al., 2004

PARK9	1p36	AR	Ramirez et al., 2006
PARK10	1p32	Inconnu	Wan et al., 2014
PARK11	2q36-q37	AD	Tian et al., 2012
PARK12	Xq21-q25	Inconnu	Pankratz et al., 2003
PARK13	2p12	Inconnu	Strauss et al., 2005

IV.1.4. Facteurs environnementaux :

De nombreuses études épidémiologiques et toxicologiques rapportent des résultats importants en faveur du rôle de l'environnement (**Bronstein et al., 2009**).

IV.1.4.1. MPTP :

L'effet toxique du MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6 tétrahydropyridine) sur les neurones dopaminergiques a été découvert dans les années 1982 (**Tanguay, 2016**) lorsque de jeunes toxicomanes ont développés rapidement et progressivement des symptômes parkinsoniens suite à l'injection intraveineuse d'une préparation impure de desméthylprodine contenant du MPTP (**Marie-Pier, 2008**).

IV.1.4.1.1. Mode d'action de MPTP :

Le MPTP est un composant lipophile et non toxique qui traverse la barrière hémato-encéphalique (BHE) (**Bruce., 2016**). Une fois dans le cerveau, les cellules gliales transforment ensuite le MPTP en MPDP (1-méthyl-4-phényl-2,3-dihydropyridinium) par la monoamine oxydase de type B (MAO-B) (surtout présente dans les astrocytes et les neurones sérotoninergiques mais pas dans les neurones DA) (**Marie-Pier., 2008**). Le MPDP⁺ s'oxyde ensuite spontanément en son métabolite actif MPP⁺ (Ion 1-méthyl-4-phénylpyridinium) qui est le composé neurotoxique et sera enfin libéré dans l'espace extracellulaire (**Bensaid, 2015**) par l'intermédiaire de transporteurs des monoamines présents sur les cellules gliales (**Russ et al., 1966**).

Le MPP⁺, qui ne peut entrer librement dans les neurones, va être pris en charge par le transporteur de la dopamine (DAT) avec lequel il a une très forte affinité (**Bruce, 2016**) (**Figure 8**).

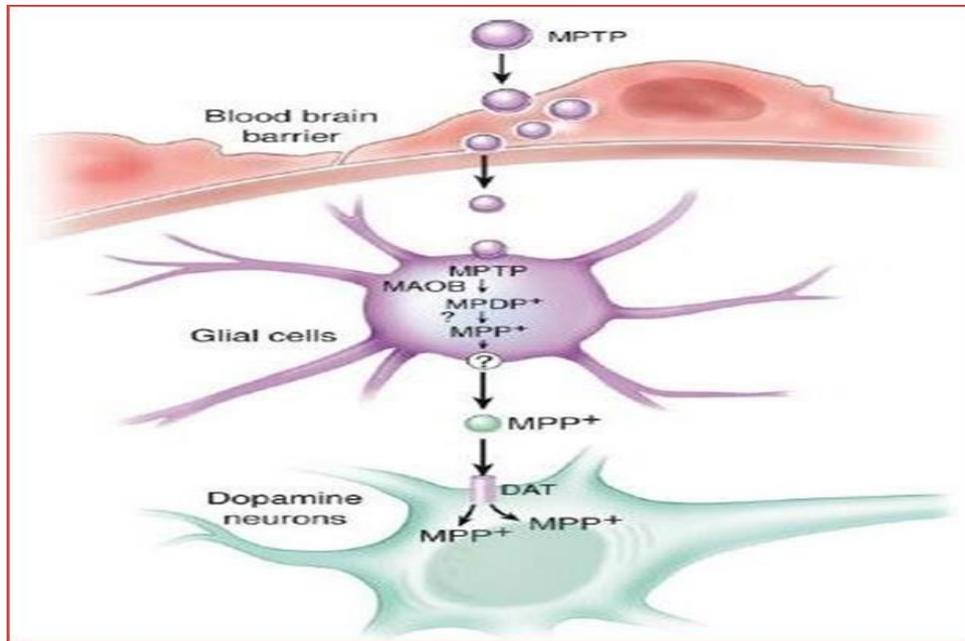


Figure 8 : Métabolisme du MPTP (Dauer et Przedborski, 2003)

Une fois dans le cytosol des neurones, le MPP^+ va soit se lier aux transporteurs vésiculaires de la dopamine monoamine-2 (VMAT2) qui transportent le MPP^+ dans les vésicules synaptosomales (Liu., 1992) soit rester dans le cytoplasme et se lier à différentes enzymes ce qui induit également une augmentation du stress oxydatif (Adams et al., 1993 ; Klaidmain et al., 1993 ; Ramsay et Singer, 1986) soit accumulé dans les mitochondries par transport actif (Ramsay et Singer, 1986) où il va inhiber le complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale conduisant à une déplétion importante en ATP cellulaire (Bruce, 2016) ce qui déclenche les cascades apoptotiques et nécrotiques dans les neurones dopaminergiques, mais également en produisant du stress oxydatif (Tanguay, 2016), une augmentation de la production de radicaux libres et à terme à la mort neuronale (Bruce, 2016) (Figure 9).

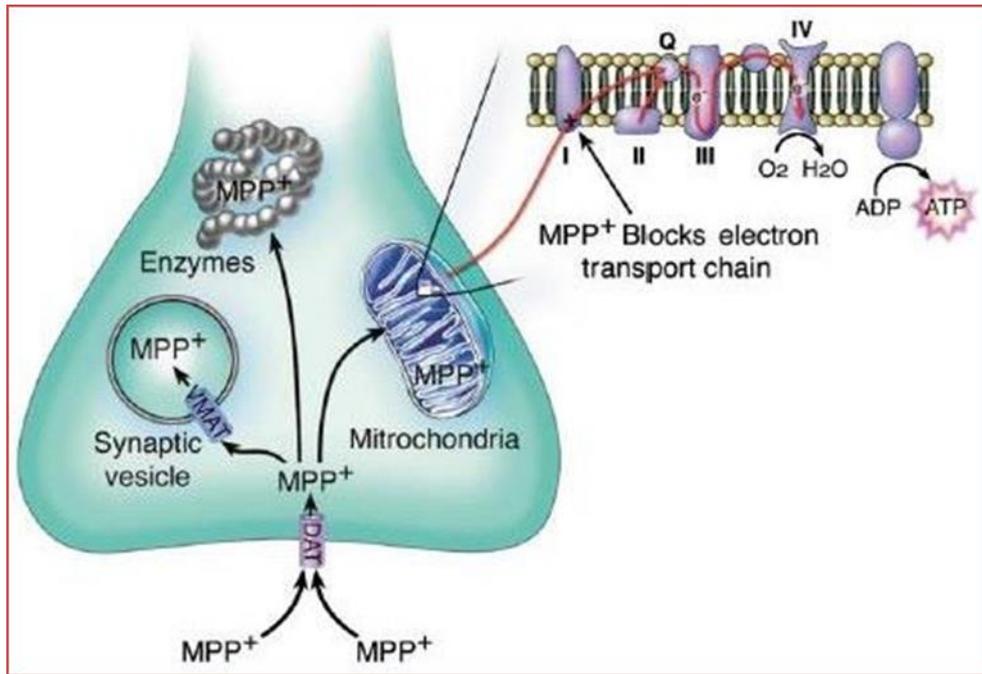


Figure 9: mécanisme d'action du MPTP (Dauer et Przedborski, 2003)

IV.1.4.2. Exposition aux pesticides :

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence un risque accru de développer la maladie de parkinson (Ascherio and Schwarzschild, 2016), comme le fait de consommer de l'eau de puits, résider en milieu rural ou travailler en agriculture (Litvan et al., 2007). Tous ces facteurs ont possiblement un lien avec l'exposition à des quantités élevées de pesticides (De Lau et Breteler, 2006).

La maladie de parkinson peut d'ailleurs être reconnue comme maladie professionnelle si la preuve d'exposition à des quantités importantes des pesticides est faite (Jiang et al., 2014).

L'absorption de ces agents phytosanitaires peut se faire par diverses voies, soit par contact direct avec la peau, par l'ingestion d'eau ou de nourriture contaminés ou par l'aspiration de particules aérosol (Lai et al., 2002).

Certains de ces pesticides, comme la roténone et le paraquat, sont dans certaines conditions expérimentales toxiques pour les cellules à dopamine (Betarbet et al., 2000). Ces deux produits pour lesquels un mécanisme d'action est proposé et des études toxicologiques sont faites.

IV.1.4.2.1. La roténone :

La roténone, un insecticide « naturel » extrait à partir de racines et de tiges de plantes tropicales comme le rotèn (*parradiris elliptica*) est utilisé notamment comme insecticide non spécifique pour l'agriculture biologique (Conseil des appellations agroalimentaires du Québec, 2007). Elle a été considérée

comme un pesticide «bio» et a été couramment utilisé comme insecticide domestique, dans les jardins familiaux et l'agriculture, ainsi que pour tuer les poissons.

La roténone est retrouvée sous le nom de cube, derrin, derris, tubatoxine ou nicouline (United state environmental protection agency (**U.S.EPA, 2007**)). Il s'agit d'une molécule lipophile et insoluble dans l'eau (**Center for disease control and prevention, 2000**) et elle est absorbée par les voies digestives et respiratoires (Commission de la santé et de la sécurité du travail (**CSST, 2007**)).

La roténone inhibe le complexe 1 de la chaîne de transfert d'électrons des mitochondries ce qui provoque plusieurs effets (**Blackburn, 2007**). Parmi ces effets se trouve la diminution de la synthèse d'ATP, la dépolarisation des mitochondries, le dérèglement du calcium et la génération excessive de formes réactives d'oxygène qui conduit à une augmentation du stress oxydatif (**Uversky, 2004**).

IV1.4.2.2. Le paraquat :

Le paraquat joue aussi un rôle dans le développement de la MP. C'est un herbicide non sélectif de contact et il est synthétique (**Centre d'information sur le paraquat, 2007**).

Le paraquat peut se trouver sous différents noms comme herbaxon, crisquat, dextrone, gramoxon ou totacol (**U.S.EPA, 2007b**). C'est une molécule hydrophile. Il peut être absorbé par l'inhalation de particules aérosol, par voie cutanée et par ingestion (**Center for disease control and prevention, 2001**).

Le paraquat joue un rôle dans la MP qui se situerait à plusieurs niveaux. Il favoriserait l'agglomération d' α -synucléine dans la substance noire compacte et la formation de radicaux libres (**Uversky, 2004, Brown et al., 2006 et Li et al., 2005**).

IV.1.4.3. Exposition aux métaux lourds :

Les études épidémiologiques sur l'exposition aux métaux ne sont pas en faveur d'une association avec la MP mais les effets de certains métaux spécifiques pourraient être dilués avec cette approche (**Wirdefeldt et al., 2011**).

- Le mercure (hg) ;

Le mercure est un neurotoxique présent en faible quantité dans l'environnement mais connu pour ces propriétés bio-accumulatrices.

L'exposition au Hg favorise la perte des récepteurs dopaminergiques, la dégénération des axones et le dysfonctionnement mitochondriaux (**Bjorklund et al., 2018**).

- Le fer (Fe) :

Le fer joue un rôle dans la MP lorsqu'il y'a une dérégulation homéostatique de ce dernier ou des protéines impliqués dans sa distribution (récepteur de la transferrine, ferritine, etc....) (**Cicero et al., 2017 ; Jellinger, 2013**).

Le Fe favorise l'auto-oxydation de la dopamine dans les neurones de la SNpc (**Nandipati et Litvan, 2016**), l'agrégation de l' α -synucléine (**Uversky et al., 2001**), et libérant ainsi des radicaux libres à l'origine de dommages cellulaires (**Nandipati et Litvan, 2016**).

- Le plomb (Pb) :

Le Pb est un neurotoxique qui peut entrer dans le cerveau par les canaux calciques et qui est capable de provoquer des dommages neurologiques (**Ball et al., 2019**). Il réduit la sensibilité de certains récepteurs post-synaptiques et diminue la recapture de la dopamine dans les neurones.

Le Pb favorise l'agrégation de l' α -synucléine (**Zhang et al., 2012**) et augmente également le taux de stress oxydatif (**Sandhir et al., 1994**).

- Le cuivre (Cu) ;

Le Cu joue un rôle dans la concentration de Fe dans le cerveau et pourrait également influencer l'activité de l'enzyme ferroxidase (**Montes et al., 2014**). Il favorise le stress oxydatif (**Ball et al., 2019**) et l'agrégation de l' α -synucléine (**Uversky et al., 2001**).

- Le manganèse (Mn) :

Le Mn est un neurotoxique (**Cicero et al., 2017**) et l'exposition à ce dernier peut induire un syndrome parkinsonien ne répondant pas au traitement dopaminergique mais son rôle dans la MP idiopathique est controversé (**Perl et Pard Olanow, 2007**).

Le Mn est un facteur de stress oxydatif qui perturbe la fonction mitochondriale et favorise l'apoptose (**Cicero et al., 2017**). Il favorise aussi l'agrégation de l' α -synucléine (**Uversky et al., 2001**).

- Le zinc (Zn) ;

Certaines études rapportent des concentrations de Zn plus faible dans le cerveau des personnes souffrant de maladies neurodégénératives par rapport à des témoins sains (**Wright et Baccarelli, 2007**).

IV.1.5. Autres facteurs :

IV.1.5.1. Inflammation :

De nombreuses études suggérant que l'inflammation peut jouer un rôle dans la pathogenèse et la progression de la maladie de parkinson (**Hartman et al., 2003**).

Des toxines telles que le MPTP peuvent toucher directement les neurones dopaminergiques induisant une activation de la microglie qui va libérer des cytokines inflammatoires, cette microglie capable d'activer les voies de signalisation de l'apoptose afin de sécréter des molécules cytotoxiques comme du peroxyde d'hydrogène ou des protéases (**Iravani et al., 2012**).

Ainsi, tous les médiateurs inflammatoires tels que (IL)-1 β , les ROS, le NO et le TNF-a sécrétés par la microglie modulent la progression de la mort neuronale dans la MP (**Hirsch et Hunot, 2009**).

IV 1.5.2. Les traumatismes crâniens :

Aussi, un antécédent des traumatismes crâniens a été associés avec un risque de développer la maladie (**Litvan et al., 2006**). Comme lors de la pratique de la boxe, nous connaissons tous des boxeurs célèbres ayant été affectés (**Filloux, 2016**), d'ailleurs les blessures se produiraient plusieurs décennies avant l'arrivée des symptômes, ce qui élimine la possibilité que celle-ci découlent de l'instabilité posturale de la maladie (**Chade et al., 2006**).

IV.2. Les facteurs protecteurs :

A l'opposé, d'autres facteurs sont associés à une diminution du risque de la maladie il s'agit notamment du tabagisme et de la consommation de la caféine

IV.2.1. Tabagisme :

Dans la majorité des populations étudiées, l'association négative entre la MP et le tabagisme a été documenté depuis plus de 30 ans (**chade et al., 2006**).

En outre, plusieurs études retrouvent une diminution du risque de la maladie d'environ 40% parmi les fumeurs ou les ex-fumeurs par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé, cette association est observée chez les hommes et les femmes (**Hernan et al., 2002 ; Chen et al., 2010**).

Parmi ces cinq composés de la cigarette (anabasine, cotinine, hydroquinone, nicotine et nornicotine), la nicotine et l'hydroquinone entraînent une inhibition marquée de l'agrégation de l'alpha synucléine (**Hong et al., 2009**).

Dans les cerveaux des fumeurs le MAO-B est inhibé, ceci pourrait expliquer l'effet protecteur du tabagisme sur les neurones dopaminergiques (**Flower et al., 1996**).

Plusieurs hypothèses ont été établies pour expliquer l'effet protecteur du tabac, les arguments biologiques portent sur (**Filloux, 2016**) :

- L'action antioxydante du monoxyde de carbone dans le système nerveux.
- La diminution de production de radicaux libre induite par la nicotine.

- L'augmentation de la synthèse de DA induite par la nicotine

IV.2.2. Caféine :

Tout comme le tabagisme, la consommation du café s'est révélée protectrice. La relation inverse entre la MP et la caféine a été démontré par plusieurs études, ils ont retrouvé une diminution de risque de la maladie de 30% parmi les buveurs du café par rapport à ceux qui n'en consomment pas (**Hernan et al., 2002**).

D'autres études ont évalué le rôle du café avec et sans caféine séparément, il a été observé qu'il n'existait pas une association entre la MP et la consommation de café décaféiné (**Ascherio et al., 2001 ; Paganini-Hill, 2001**). De plus la caféine a une capacité à diminuer les effets neurotoxiques induit par le MPTP (**Schwarzschild et al., 2003**).

En effet, la caféine semble avoir une action antagoniste sur certains récepteurs de l'adénosine modulant la neurotransmission dopaminergique (**Kasten et al., 2007**). L'effet protecteur est proportionnel à la dose chez les hommes, mais très peu ou pas chez les femmes (**chade et al., 2006**).

Ainsi, la caféine semble être celle qui pourrait expliquer le mieux la relation entre la consommation de café et la MP parmi toutes les molécules qu'il contient.

IV.2.3. Médicaments anti-inflammatoires :

La prise régulière des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens diminue la prévalence de la MP (**Chen et al., 2003**). Par ailleurs, puisque la maladie est moins présente chez les femmes que chez les hommes, il est présumé que les hormones sexuelles féminines seraient protectrices, en plus des études chez les animaux ont montré un effet bénéfique possible de l'œstrogène alors que les études portant sur l'humain sont peu concluantes jusqu'à maintenant (**De Lau et Breteler, 2006**).

VII. Evolution :

La MP est une maladie dite neurodégénérative, cela signifie que les lésions évoluent au fil du temps (**Bibi, 2015**). Cette évolution lente et progressive se compose de plusieurs stades bien identifiés aujourd'hui (**Société Orkyn**) (**Tableau 3**)

La progression de la MP reste imprévisible et très variables d'une personne à l'autre (**Bibi, 2015**). Elle dépend de différents facteurs individuels parmi lesquels:

- La réponse à la dopathérapie (traitement dopaminergique par Levodopa)
- L'âge d'apparition de la maladie.

- Le symptôme principal.
- La localisation des troubles aux membres inférieurs.
- L'état émotionnel (stress, motivation, fatigue) (**Société Orkyn**).

Tableau 3 : l'évolution typique de la MP selon l'échelle de Hoehn et Yahr, 1967

Stade 1	Les symptômes sont unilatéraux et comprennent au moins deux des trois symptômes suivants : Tremblement de repos, raideur et akinésie.
Stade 2	Les symptômes commencent à devenir bilatéraux et peuvent alors inclure des difficultés de marcher, des problèmes d'élocution et une posture déformée.
Stade 3	Généralement l'autonomie de la personne n'est pas affectée, les symptômes bilatéraux s'aggravent et des problèmes d'équilibre peuvent apparaître.
Stade 4	La bradykinésie est plus prononcée de même que les fluctuations, si elles sont présentes. L'invalidité est présente mais l'anatomie de la personne n'est généralement pas affectée.
Stade 5	La personne est confinée à un fauteuil roulant ou doit rester alitée.



Matériels et Méthodes

I. Objectif :

Etablir le profil épidémiologique de la maladie de parkinson au service de neurologie CHU Tlemcen pour déterminer les facteurs de risque de cette maladie.

II. Présentation de l'enquête :

Au cours de cette étude, un questionnaire a été réalisé afin de récolter les informations épidémiologiques et l'exposition aux différents facteurs de risque, au sein du service de neurologie au CHU de Tlemcen et chez les patients qui se présentent, en consultation, au niveau de la polyclinique de Boudghène.

Ce questionnaire a été effectué au cours des deux mois février et mars 2020 auprès de la population citée plus haut.

En raison de la pandémie de COVID-19 et du confinement imposé notre étude a été perturbée. La récolte des données a été interrompue ce qui a limité notre échantillon.

II.1. Population à l'étude :

L'étude a été menée à Tlemcen sur 7 patients de sexe et d'âges différents.

II.1.1. Critères d'inclusion :

Il s'agissait de tous parkinsoniens, les patients présentant les caractéristiques suivantes :

- Habitant la wilaya de Tlemcen
- Tout âge confondu.
- Hospitalisation ou consultation au service de neurologie du CHU et la clinique Boudghène.

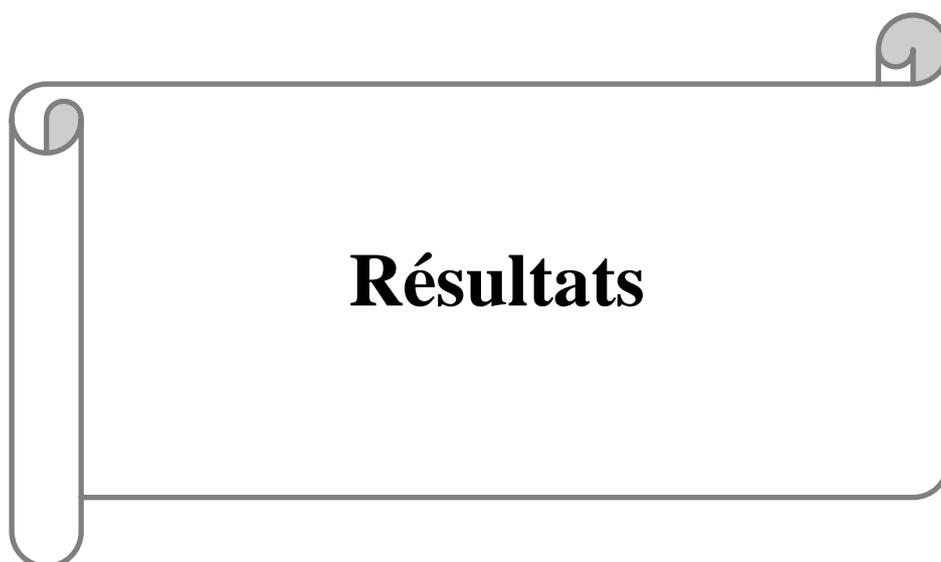
II.1.2. Critères d'exclusion

Les patients inclus dans ce travail sont des malades souffrant de la maladie de parkinson demeurant dans la wilaya de Tlemcen, diagnostiqués et ayant un dossier au service de neurologie du CHU de Tlemcen.

II.1.3. Déroulement de l'étude:

L'enquête a été menée par questionnaire, en interrogeant les malades ou bien un membre de leurs familles et en consultant les dossiers mis à notre disposition par les responsables des différents services.

Grâce au questionnaire nous avons récolté des données sur les principaux facteurs de risque pouvant favoriser l'occurrence de la MP.



Sur notre période de stage nous avons collecté 7 patients.

A. Répartition des cas selon l'âge:

L'échantillon étudié comprend une majorité de patients dans la tranche d'âge 50 ans et plus (3 hommes et 2 femmes).

B. Répartition des cas selon le sexe:

L'échantillon étudié comporte:

- 4 sujets de sexe masculin
- 3 sujets de sexe féminin

C. Répartition des cas selon les lieux de résidence:

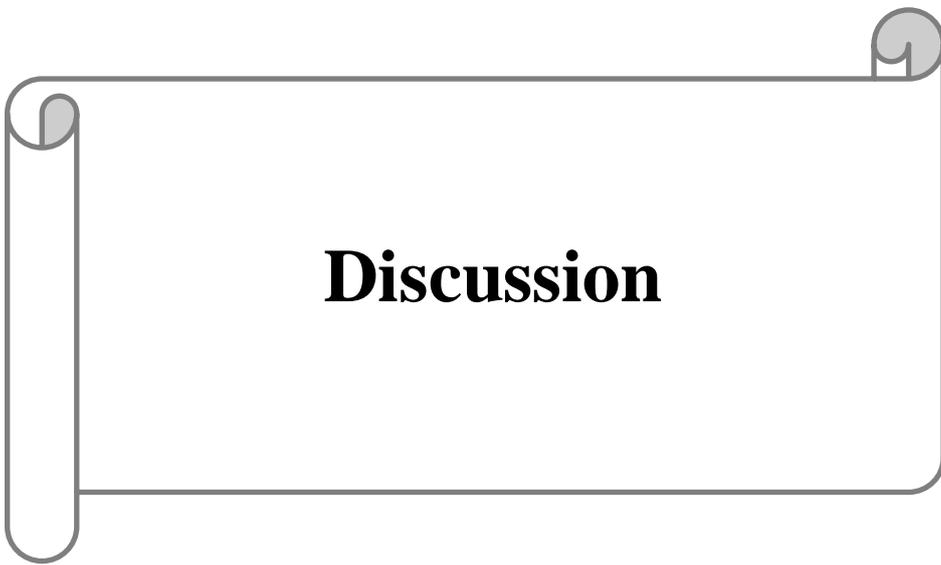
Dans notre série on a trouvé que le nombre le plus important des cas de malade habitent dans des zones industrielles (Maghnia 4 cas, Ghazaouet 2 cas).

D. Répartition des cas selon le type d'emploi:

Chez les hommes, l'emploi le plus pratiqué est l'agriculture (3 cas). Mais la plupart des femmes (2 cas) sont des femmes au foyer.

E. Répartition des cas selon les blessures à la tête:

Dans notre échantillon, un certain nombre de patients ont subi des blessures à la tête (2 homme, 1 femme).



La maladie de parkinson existe dans tous les pays et toutes les ethnies, mais avec une prévalence très variable. Les plus basses valeurs sont observées dans les pays en voie de développement notamment en Afrique, et les plus hautes dans les pays développées (**Chrysostome, 2015**). Dans les populations d'Europe et d'Amérique du Nord la prévalence est de 1 à 3% (**De-Rijk, 2000**). En Asie elle est chiffrée entre 36 et 177 cas/habitants.

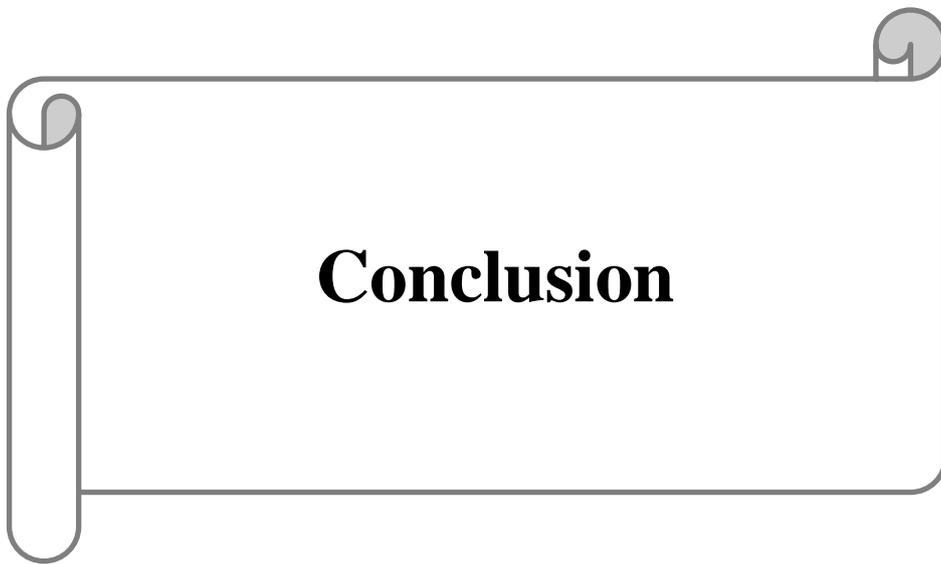
La MP touche légèrement plus les hommes que les femmes, dans notre étude quatre hommes et trois femmes sont touchés. Elle survient le plus souvent chez les sujets âgés avec une apparition généralement entre 50 et 70 ans, l'âge moyen d'apparition est de 55 ans. Dans les plus rares cas, la maladie peut également se déclarer chez des sujets jeunes parfois dès 25-30 ans (**Antoine-Flavien, 2009**). L'échantillon que nous avons étudié comprend une majorité de patients dont la tranche d'âge est de 50 ans et plus (3 hommes et 2 femmes).

Une association négative entre la résidence en milieu rural et la résidence près d'industries par rapport au risque de la MP, donc la nature du milieu de la résidence des personnes ayant la maladie influence sur son évolution.

Dans notre série le nombre le plus important des cas est retrouvé à Ghazaouet (2 cas) et à Maghnia (4 cas). Cet élément a aussi été observé par Tanner et ses collaborateurs (**Tanner et al., 1989**). Cela est expliqué par la nature d'une exposition de type environnemental aux métaux et aux pesticides.

Un antécédent de traumatisme crânien a également été envisagé parmi les facteurs de risques, dans notre échantillon un certain nombre de patients ont subi des blessures à la tête (2 hommes, 1 femme). Une étude réalisée par Jafari et ses collaborateurs (**Jafari, 2013**) à évaluer cette association concluant à un sur- risque de la pathologie en cas d'antécédent de traumatisme crânien avec perte de connaissance. Ce lien est généralement expliqué par les événements inflammatoires cérébraux provoqués par ces traumatismes (**Chrysostome, 2015**).

L'origine génétique de la pathologie a été montré par Gowers en effet seule une minorité des cas est expliquée par des facteurs génétiques, les formes familiales ne représentant que 5 à 15% des cas. Environ une dizaine de loci ont été identifiés et classés de PARK1 à PARK13 (**Bonnet, 2006**). Quatre gènes sont liés directement à la maladie qui codent pour l'alpha-synucléine, la parkine l'UCH-L1 et le DJ-1. Les mutations qui touchent ces gènes sont pour la plupart en cause dans la formation des corps de Lewy.

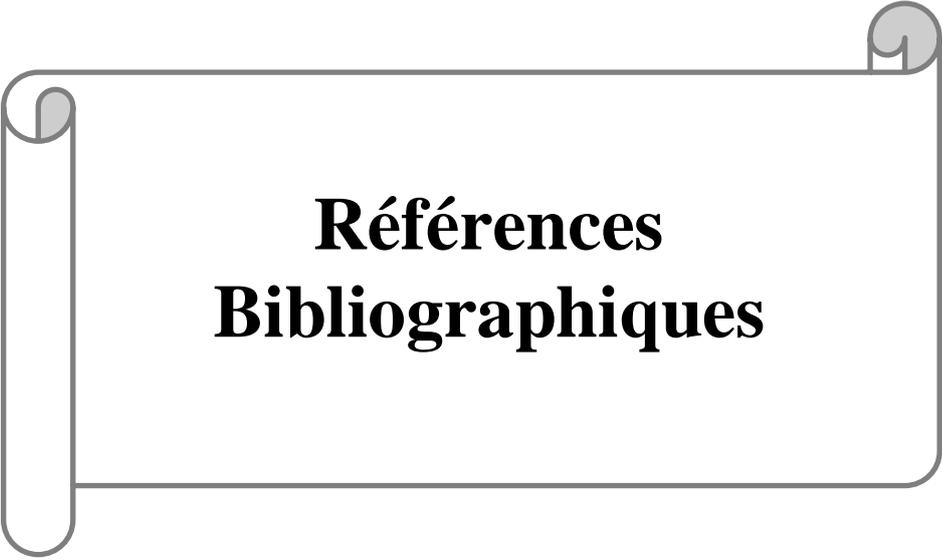


Au cours de la sénescence le cerveau humain subit un grand nombre de changements moléculaires, cellulaires et structuraux affectant le bon fonctionnement des cellules nerveuses aboutissant éventuellement à leur mort. Cela peut conduire à des pathologies neurodégénératives notamment la maladie de parkinson, plusieurs facteurs contribuent à l'apparition de cette maladie : l'âge, le sexe, des facteurs environnementaux....etc.

Notre étude a révélé que la MP y montre un véritable problème de santé publique, l'apparition de cette maladie observée chez les patients de Tlemcen dans notre échantillon de 07 personnes est de 4 hommes et 3 femmes montrent ainsi que la MP est supérieure chez les hommes que les femmes. La tranche d'âge la plus touchée est de 50 ans et plus. Les résultats de la présente étude sur les patients montre des valeurs des blessures à la tête (2 hommes et 1 femme), les habitants dans un milieu urbain (3 hommes, 2 femmes).l'emploi le plus pratiqué est l'agriculture (3 hommes).

A la lumière de notre étude et de sa confrontation avec les données de la littérature, il nous pourrait opportun d'insister sur certains points :

- L'âge est le facteur de risque le plus important.
- Le sexe est un facteur de risque établi d'ailleurs la maladie est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.
- Des mutations peuvent touchées le bon fonctionnement de certains protéine comme l'alpha synucléine et la parkine aboutissant à un blocage de transport intracellulaire avec accumulation protéinique toxique pour les neurones.
- L'environnement aussi joue un rôle dans l'apparition de la pathologie, il s'agit d'une exposition aux pesticides et/ou aux métaux lourds qui peuvent traverse la barrière hémato-encéphalique entravant le travail normal des mitochondries.
- Enfin, certains facteurs sont associés à la diminution de risque de développement de la MP il s'agit du tabagisme, des médicaments anti-inflammatoires et de la consommation du la caféine.



**Références
Bibliographiques**

A

Adams J. D., Jr., Klaidmain L. K., and Leung A. C. (1993). MPP⁺ and MPDP⁺ induced oxygen radical formation with mitochondrial enzymes. *Free Radic Biol Med* 15, 181-186.

Alex Gélinas. (2016). Etude de l'effet neuroprotecteur d'un nouveau polyphénol l'espicon-viniférine dans un modèle cellulaire de la maladie de parkinson. Mémoire de fin d'étude en biologie moléculaire et cellulaire. Université du Québec à Trois-Rivières.

Anslene L-P. (2005). Des cellules souches embryonnaires humaines pour le traitement de la MP. *M/S: médecine science*, 21(1) :11.

Antoine-Flavien E., Gaudet-Blavignac C., Hammer A. (2005). Maladie de parkinson. Université de Genève. P5-14

Ascherio A., Schwarzschild M. A. (2016).The epidemiologie of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*, 15:1257-72.

Ascherio A., Zhang S. M., Hernan M. A., Kawachi I., Colditz G. A., Speizer F. E., Willet W. C. (2001). Prospective study of caffeine consumption risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol*, 50: 56-63.

B

Ball N., Teo W. P., Chandra S., et al. (2019). Parkinson's disease and the Environnement. *Front Neurol*, 10: p.218.

Bangassoro E. (2001). Utilisation des drogues sérotoninergiques dans le traitement de la maladie de parkinson. Thèse pour l'obtention du grade de maître en ès sciences. Université LAVAL.

Beaulieu J. M., Espinoza S., &Gainetdinov R.R. (2015). Dopamine receptors-IUPHAR review 13. *British journal of pharmacology*, 172(1): 1-23. <http://doi.org/10.1111/bph.12906>.

Beitz J. M. (2014). Parkinson's disease: A review. *Front Biosci*, 6: 65-75.

Bensaid M. (2014). Vulnérabilité des neurones dopaminergiques dans la maladie de parkinson: rôle des afférences excitatrices des systèmes cholinergiques pédonculopontin et orexinergique hypothalamique. Thèse pour l'obtention de diplôme de doctorat en Neurosciences. Université Pierre et Marie Curie: 1127-7225.P18.

Betarbet R., Sherer T. B., Mackenzie G., Garcia-Osuma M., Panov A. V., Greenamyre J. T. (2000).Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of parkinson's disease. *Nat Neurosci*, 3:1301-6.

Bibi C. (2015). Maladie de parkinson et thérapies innovantes: perspectives d'avenir ? Thèse pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie. Université JOSEPH FOURIER, p28-37.

Bjorklund G., Stejskal V., Urbina M. A., et al. (2018). Metals and parkinson's disease: Mechanisms and biochemical processes. *Cun Med Chem*, 25(19): 2198-2214.

Blackburn D. (2007). Hypothèse d'une étiologie environnementale de la maladie de parkinson: connaissances actuelles et données disponibles au Québec. Thèse pour l'obtention du grade de maître en environnement (M.Env). Université de SHERBROOKE. p17.

Bonifati V., Rizzu P., Van Baren M. J., et al (2003). Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset Parkinsonism. *Science*, 299: 256-259.

Bonnet A. M., Hergueta T. (2006). La maladie de parkinson au jour le jour. *John Libey Eurotext*

Boublil J., Evy A., Dinapoli Y., Singer S. (2017). Mieux vivre avec la maladie de parkinson (Guide pratique). *Retraite plus (service gratuit de conseil et d'orientation en maison de retraite)- en collaboration avec France parkinson.* p6 <http://www.retraiteplus.fr>

Bower J. H., Maraganore D. M., McDonnell S. K., Rocca W. A. (1999). Incidence and distribution of Parkinsonism in Olmsted Country, Minnesota, 1976-1990. *Neurology*, 52:1214-1220.

Braak H., Ghebremedhin E., Rub U., Bratzke H., Del Tredici K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*, 318: 121-134.

Bronstein J., Carvey P., Chen H., Cory-Slechta D., Dimonted D et al (2009). Meeting report: Consensus Statement-Parkinson's disease and the environment: Collaborative on Health and the Environment and Parkinson's Action Network (CHE PAN) Conference 26-28 June. *Environ Health Perspect*, 117: 117-121.

Brown T. P., Rumsby P. C., Capleton A. C., Rushton L. et Levy L. S. (2006). Pesticides and parkinson's disease- is there a link? *Environmental Health perspectives*, 144(2):156-164.

Bruce D. V. (2016). Mise en évidence de l'implication d'une mort cellulaire dépendante du fer, la ferroptose, dans des modèles de la maladie de parkinson. Docteur de l'université LILLE-NORD DE France. P24.

C

Cannon J. R., Greenamyre J. T. (2010). Neurotoxic in vivo models of Parkinson's disease: recent advances. In: *Progress in brain research*. Elsevier, 184: 17-33.

Center For Disease Control And Prevention. (2000).International chemical safety cards, Rotenone, #0944, révisé par les pairs le 13 avril 2000, <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng0944.html>.

Center For Disease Control And Prevention. (2001). International chemical safety cards, Rotenone, #0005, révisé par les pairs le 16 octobre 2001, <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/0005.html>.

Centre D'information Sur Le Paraquat. (2007). Site internet du centre d'information sur le paraquat mis en œuvre par Syngenta, <http://www.paraquat.com/fr>.

Chade A. R., Kasten M., Tanner C. M. (2006). Nongenetic causes of Parkinson's disease. Journal of neural transmission .*Supplementum*, 70: 147-151.

Chan-Palay V, Asan E. (1989). Alterations in catecholamine neurons of the locus coeruleus in senile dementia of the Alzheimer type and in Parkinson's disease with and without dementia and depression. *J Comp Neurol*, 278: 373-92.

Chen H., Huang X., Guo X., Mailman R. B., Park Y., Kamel F., Umbach D. M., Xu Q., Hollenbeck A., Schatzkin A., Blair A. (2010). Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease. *Neurology*, 74: 884.

Chen H., Zhang S. M., Heman M. A., Schwarzschild M. A., Willet W. C., Colditz G. A., Speizer F. E., Ascherio A. (2003). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease.*Arch Neurol*, 60(8): 1059-1064.

Chevallier C. (2012). Les médicaments dopaminergiques: de la maladie de parkinson aux traitements des addictions. Thèse pour l'obtention de diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université GRENOBLE.

Chrysostome V., Tison F. (2003). Mise au point. Epidémiologie syndromes Parkinsoniens. *Rev Neurol* ; 159 :343-352.

Chrysostome V., Tison F. (2015). Epidémiologie (Chapitre 1) in : La maladie de parkinson 3ème édition.

Cicero C. E., Mostile G., Vasta R., et al. (2017). Metals and neurodegeneration disease. A systematic review.*Environ Res*, 159: 82-94.

Conseil Des Appellations Agroalimentaires Du Québec. (2007). Normes biologiques de référence du Québec. Version 3.10, norme mise à jour le 5 mars 2007, <http://www.caaq.org/appellation-biologique/normes-biologiques.asp>.

Coralie F. (2013). Le syndrome de dysregulation dopaminergique dans la maladie de parkinson. Thèse pour l'obtention de diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Toulouse 3 PAUL SABATIER. p15-21.

Corti O., Brice A. (2003).La maladie de Parkinson : que nous apprennent les gènes responsables des formes familiales ? *MS : médecine sciences*, 19(5): 613-619.

Corti O., Lesage S., Brice A. (2011). What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease?. *Physiolrev*, 91: 1161-1218.

CSST. (2007). Roténone, fiche des produits du service du répertoire toxicologique, Commission de la santé et de la sécurité du travail, gouvernement du Québec, <http://www.reptox.csst.qc.ca/produit.asp?no-produit=4572&non=Rot%E9none>.

D

Damier P., Hirsch E. C., Agid Y., Graybiel A. M. (1999).The substantia nigra of the human brain. II .patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain*, 122(Pt8): 1437-48.

Danier Pr. Ph. (2018). Maladie de parkinson: facteurs environnementaux et prévention. Numéro 163.p 1-8.

Dauer W., Przedborski S. (2003). Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 39(6): 889-909.

De Lau L., et Breteler M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*,5 (6):525-535.

De Rijk M. C., Launer L. J., Berger K, et al. (2000). «Prevalence of Parkinson's disease in Europe : A collaborative study of population-based cohorts». *Neurology*; 54(suppl 5) : 21–31.

Del Tredici K, Braak H. (2013). Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia. *J Neurol Neurosurg psychiatry*, 84: 774-783.

Deng H., Yuan L. (2014).Genetic variants and animal models in SNCA and Parkinson disease. *Ageing search review*, 15: 161-176.

Dr Bertolotti G. (2012). La maladie de parkinson traité avec Auriculothérapie. Institut Gustave Roussy Villejuif. Journée SO.F.A. 4^{ème} Edition. p6.

Dr Robin. (2008). Qu'est ce que la maladie de parkinson. *STAL 220a.indd 2. Association France parkinson*.

E

El Hafiani A. (2017). Sémiologie de la maladie de parkinson-Application Web. Thèse pour l'obtention de diplôme d'état de docteur en médecine. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. p10

Elbaz A., Bower J. H., Maraganore D. M. et al (2002). Risk tables for Parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol*, 55:25-31.

F

Farrer M., Chan P., Chen R., Tan L., Lincoln S., Hernandez D., Forno L., Gwinn-Hardy K., Petrucelli L., Hussey J et al (2001). Lewy bodies and Parkinsonism in families with parkin mutations. *Ann Neurol*, 50: 293-300.

Filloux S. (2016). La maladie de parkinson et les effets secondaires des principaux traitements pharmacologiques: évaluation des troubles comportementaux à partir d'un groupe de patients. Thèse pour l'obtention de diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Limoges. P17-21.

Flower J. S., Volkow N. D., Wang G. J., Pappas N., Logan J., et al (1996). Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature*, 379: 733-736.

Funayama M., Hasegawa K., Ohta E., Kawashima N., Komiyama M., Kowa H., Tsuji S., Obata F. (2005). An LRRK2 mutation as a cause for the Parkinsonism in the original PARK8 family: *Annals of neurology*, 5(6):918-921.

G

Galvagnion C., Buell A. K. (2015). Mécanismes fondamentaux de formation de fibres amyloïdes par la protéine α -synucléine dans la maladie de Parkinson. *M/S: médecine science*, 31: (6-7), DOI: 10-1051/medsci/201531060a. p597.

Gasser T., Muller-Myhsok B., Wszolek Z. k. et al (1998). A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nat Genet*, 18(3): 262-265.

Gateff D. (2009). Les thérapies cellulaires dans le cadre de la maladie de Parkinson.

Gesi M., Soldani P., Giorgi F. S., Santinami A., Bonaccorsi I., Fornai F. (2000). The role of the locus coeruleus in the development of Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev*, 24: 665-68.

Goedert M., Spillantini M. G., Del Tredici K., Braak H. (2013). 100 years of Lewy pathology. *Reviews Neurology*, 9(1):13.

Goldberg M. S., Lansbury P. T., Jr (2000). Is there a cause and effect relationship between alpha-synuclein fibrillization and Parkinson's disease? *Nat Cell Biol*, 2(7): 15-19.

Gomperts S. N. (2016). Lewy body dementia: dementias with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *Continuum: Life long Learning in Neurology*, 22(2Dementia):435

Guigues S. (2014). Système Neurosensoriel et psychiatrie_ maladie de parkinson. Physiopathologie et bases pharmacologiques. p3-6.

H

Harnois C., Dipaolo T. (1990). Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson4s disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 31(11): 2473-2475.

Hernan M. A., Takkouche B., CaamanoIsorna F., GestalOtero J. J. (2002). A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 52: 276-284.

Hertman A., Hunot S., Hirsch E. C. (2003). Inflammation and dopaminergic neuronal loss in Parkinson disease: a complex matter. *Experimental neurology*, 184(2): 561-564.

Hirsch E. (2004). La maladie de parkinson. p2.

Hirsch E. C., Graybiel A. M., Duyckaerts C., Javoy-Agid F. (1987). Neuronal loss in the podunculo pontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci USSA*, 84: 5976-5980.

Hirsch E., Graybiel A. M., Agid Y. A. (1988). Melanised dopaminergic neurons are differentially susceptible degeneration in Parkinson's disease. *Nature*, 334: 345-348. Doi: 10.1038/334345a0.

Hodaie M., Neimat J. S., Lozano A. M. (2007). The dopaminergic nigostriatal system and Parkinson's disease: molecular events in development isease and cell death and new therapeutic strategies. *Neurosurgery*, 60(1): 17-13.

Hong D. P., Fink A. L., Uversky V. N. (2009). Smoking and Parkinson's disease: does nicotine affect alpha-synuclein fibrillation? *Biochim Biophys Acta*, 1794: 282-290.

Hornykiewicz O. (2017). L-dopa: Journal of Parkinson's disease.7,S3S1 **Howell N., Elson J. L., Chinnery P. F., TunbullD. M. (2005):** mtDNA mutations and common neurodegenerative disorders. *Trends in Genetics*, 21(11):583-586

Hornykiewicz O. (1998). Biochemical aspects of Parkinson mical aspects of Parkinson disease. *Neurology*, 51: S2-S9.

I

Iravani M. M., Sadeghian M., Leung C. C. M., Jenner P., Rose S. (2012). Lipopolysaccharide induced nigral inflammation leads to increased IL-1 β tissue content and expression of astrocytic glial cell line derived neurotrophic factor. *Neurosci*, 510: 138-142. doi:1.1016/j.neulet.2012.01.022.

J

Jafari S., Etminan M., Aminzadeh F., et al. (2013). «Head injury and risk of Parkinson's disease : A systematic review and meta-analysis». *Mov Disord*, 28(9): 1222–1229.

Jellinger K. A. (2013). The relevance of metals in the pathophysiology of neurodegeneration, pathological considerations. *Int Rev Neurobiol*, 110:1-47.

Jiang W., Juc Jiang, H., Zhang D. (2014). Dairy foods intake and risk of parkinson's disease : a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol*, 29:613-9.

K

Kasten M., Chae A., Tanner C. M. (2007). Epidemiology of Parkinson's disease. *Hanb Clin Neurol*, 83:129-51

Kitada T., Asakawa S., Hattori N., Matsumine H., Yamamura Y., Minoshima S., Yokochi M., Mizuno Y., Shimizu N. (1998). Mutations in the parkine gene cause autosomal recessive juvenile Parkinsonism. *Nature*, 392(6676): 605-608.

Klaidmain L. K., Adams J. D. Jr., Leung A.C., Kim S. S., and Cadenas E. (1993). Redox cycling of MPP⁺: evidence for a new mechanism involving hydride transfer with xanthine oxidase, aldehyde dehydrogenase, and lipoamide dehydrogenase. *Free Radic Biol Med* 15, 169-179.

Kovacs G. G., Klöppel S., Fisher I., Dorner S., Lindeck-Pozza E., Birner P. et al (2003). Nuclueus-specific alteration of raphe neurons in human neurodegenerative disorders. *Neuroreport*, 14: 73-76.

Kruger R., Kuhn W., Muller T., Woitalla D., Graber M., Kosel S., Przuntek H., Epplen J. T., Scholas L., Riess O (1998). Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet*, 18: 106-108.

Kumaar V., Abbas A. K., Fausto N., Robbins and Cotran. (2004). Pathologic basis of disease, Philadelphia, W.B. Saunders, 7th ed.

L

Laatikainen L. M., Sharp T., Harrison P. J., & Tumbridge E. M. (2013). Sexually dimorphic effects of catechol-o-methyltransferase (COMT) inhibition on dopamine metabolism in multiple brain regions *plosone*.8 (4): 1-8. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0061839>.

Lai B. C., Marion S. A., Teschek K., et Tsui J. K. C. (2002). Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism and related disorders*, 8(5): 297-309.

Leroy E., Boyer R., Auburger G et al (1998). The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature*, 395(6701): 451-452.

Levitt M., Spector S., Sjoerdsma A., &Udenfriend. (1965).Elucidation of the rate-limiting step in norepinephrine biosynthesis in the perfused guinea-pig heart.*The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 148(1): 1-8.

Li A. A., Mink P. J., Mcintosh L. J., Teta, M. J. et Finley B. (2005). Evaluation of epidemiologic and animal data associating pesticides with parkinson's disease. *Journal of Occupational and environmental medicine*, 47(10):1059-1087.

Litvan I., Halliday G., Hallet M., Goetz C.G., Rocca W., Duyckaerts C., Benshlomo Y., Dickson D. W., Lang A.E., Chesselet M.F., Langston W.J., Di Monte D.A., Gasser T., HaggT., Hardy J., Jenner P., Melamed E., Myers R.H., Parker D. et Price D.L.(2007).The etiopathogenesis of Parkinson disease and suggestions for future research . Part I . *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 666(4).p251-257.

Litvan I., Halliday G., Mark H., Goetz C. G, Rocca W., Duyckaerts C., Benshlomo Y., Dickson D. W., Lang A. E., Chesselet M. F., Langston W. J., Di Monte D. A, Gasser T., Hagg T., Hardy J., Jenner P., Melamed E., Myers R. H., Parker D., Price D. L. (2007). The etiopathogenesis of Parkinson disease and suggestions for future research. Part I. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 66(4): 251-257.

Liu Y. D., Petter A., Roghani S., Schuldiner G. G., Prive D., Eisenberg N., Brecha and R.H. Edwards. (1992). ACDNA that supresses MPP⁺ toxicity. Encodes a vesicular amine transporter. *Cell*. 70:539-551.

M

Marie E-N. (2005). Anatomie et physiologie humaine.

Marie-Pier L. C. (2008). Caractérisations des modèles murins de la maladie de parkinson (MPTP, PiTX3) et modification des cellules souches hématopoïétiques pour stimuler la production du « Brain-

Derived Neurotrophic Factor» (BDNF). P25. Thèse pour l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc). Université Laval. Québec.

Marsden C. D. (1990). Parkinson's disease. *Lancet*, 335: 948-52

Martinat C., Shendelmann S., Jonason A., Leete T., Beal MF., Yang L., Floss T., Abeliovich A. (2004). Sensitivity to oxidative stress in DJ-1 deficient dopamine neurons: an ES-derived cell model of primary Parkinsonism. *Plos Biol*, 2(11): 372.

Mastrangelo L. (2017). The genetics of Parkinson disease. In: Advances in genetic. *Elsevier*, 98: 43-62

Mattson M. P., Chan S. L., Duan W. (2002). Modification of brain aging and neurodegenerative disorders by genes, diet, and behaviour. *Physiological reviews*, 82(3): 637-672.

Mattson M. P., Magnus T. (2006). Ageing and neuronal vulnerability. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(4): 278.

Mccance-Katze F., Marek K. L., Price H. (1992). Serotonergic dysfunction in depression associated with Parkinson's disease. *Neurology*, 42(9): 1813-1814

Millert A. (2015). La maladie de parkinson. Mémoire de fin d'étude. Centre IMHOTEP. P4-10

Moisan F., Spinosi J., Dupupet J. L., Delabre L., Mazurie J. L. et al (2011). The relation between type of farming and prevalence of Parkinson's disease among agricultural workers in five French districts. *Movement disorders*, 26:271-279.

Montes S., Rivera-Mancia S., Diaz-Ruiz A., et al. (2014). Copper and copper proteins in Parkinson's disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*.

Morin, M. (2016). Aider le parkinsonien au – delà du traitement de la rigidité et des tremblements. *Journée de formation annuelle en maladies chroniques*. P6.

N

Nandipati S., Litvan I. (2016). Environmental exposure and parkinson's disease. *Int J Environ Res Public Health*, 13(9).

O

Okubadejo N. U., Bower J. H., Rocca W. A., Maraganore D. M. (2006). Parkinson's disease in Africa: A systematic review of epidemiologic and genetic studies. *Movement Disorders*, 2(12):2150-2156.

P

Paganini-Hill A. (2001). Risk factors for Parkinson's disease: the leisure world cohort study. *Neuro epidemiology*, 20: 118-124.

Paisan-Ruiz C., Jain S., Evans E. w., Gilks W. P., Simòn J., Van der Brug M., Lòpez de Munaim A., Aparicio S., Martinez Gil A., Khan N et al (2004). Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8 linked Parkinson's disease. *Neuron*, 44: 595-600.

Pankratz N., Nichols W. C., Uniacke S. K., Halter C., Rudolpha A., Schults C., Conneally P. M., Foroud T., Group P. S. (2003). Significant linkage of Parkinson disease to chromosome 2q36-37. *The American Journal of Human Genetics*, 72(4): 1053-1057.

Par Harbin-Travail personnel. Sous licence public domaine via Wikimedia commons.
<http://commons.wikimedia.org/wiki/file:Dopamine2.svg#mediaviewer/File:Dopamine2.svg>

Par Pancrat-Travail personnel. Sous licence Creative commons Attribution-share Alike 3.0-2.0-2.0-1.0 via Wikimedia commons. http://commons-Wikimedia.org/wiki/File:Dopamine_metabolisme.png#mediaviewer/File:Dopamine_metabolisme.png.

Parkinson J (2002). An essay of the shaking palsy. *The journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 14(2): 223-236.

Payami H., Larsen K., Bernard S., Nutt J. (1994). Increased of Parkinson's disease in parents and siblings of patients. *Annals of neurology*, 36(4): 659-661.

Perl D., Pard Olanow C.W. (2007). The neuropathology of manganese-induced parkinsonim. *J Neuropathol Exp Neurol*, 66(8): 675-682.

Polymeropoulos M. H., Lavedan C., Leroy E., Ide S. E., Dehejia A., Dutra A., Pike B., Rubenstein J., Boyer R.(1997). Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, 276(5321): 2045-2047.

Pringsheim T., Jette N., Frolkis A., Steeves T. D. (2014). The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement disorders*, 29(3):1583-1590,
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.25945>.

R

Ramirez A., Heimbach A., Grundemann J., Stiller B., Hampshire D., Cid L. P., Goebel I., Mubaidin A. F., Wriekat A. L., Roeper J et al (2006). Hereditary Parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2 encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet*, 38: 1184-1191.

Ramsay R. R., Singer T.P. (1986). Energy-dependent uptake of N-methyl-4-phenylpyridinium, the neurotoxic métabolite of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tétrahydropyridine, by mitochondria. *J Biol Chem* 261:7585-7587.

Richard Khalil (1996). Histoire de la maladie de parkinson: *Histoire des sciences médicale*.

Russ H., Staust k., Martel F., Gliese M., SchomigE. (1966). The extraneuronal transporter for monoamine transmitters exists in cell devived from humain central nervous system glia. *Eur J Neurosci* 8: 1256-64.

S

Sandhir R., Julka D., and Dip Gill K. (1994). Lipoperoxidative damage on lead exposure in rat brain and its implications on membrane bound enzymes. *Pharmacology & toxicology*, 74(2): 66-71.

Scatton B., Dennis T., L'Heureux R., Monofort J-C., Duyckaerts C., Javoy-Agid F. (1986). Degeneration of noradrenergic and Serotonergic but not dopaminergic neurones in the lumbar spinal cord of Parkinsonian patients. *Brain Research*, 380: 181-185.

Schwarzschild M. A., Xu K., Oztas E., Petzer J. P., Castagnoli., k et al (2003). Neuroprotection by caffeine and more specific A2A receptor antagonists in animal models of Parkinson's disease. *Neurology*, 61(6): S55-S61.

Société Orkyn. (2020). Evolution de la maladie de parkinson. <http://www.orkyn.fr/non-traitement-suivi-domicile-neurologie-traitement-maladie-parkinson/evolution-maladie>.

Spillantini M. G., Schmidt M. L., Lee V. M., Trojanowski J. Q., Jakes R., Goedert M. (1997). Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 388: 839-840.

Strauss K. M., Martins L. M., Plun-Favreau H., Marx F. P., Kautzmann S., Berg D., Gasser T., Wszolek Z., Mullet T., Bomemann A et al (2005). Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*, 14: 2099-2111.

T

Tanguay W. (2016). Développement d'un modèle murin de la maladie de parkinson par augmentation compensatoire de l'arborisation axonale dopaminergique- nigrostriée. Thèse pour l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc) en Neurosciences. Université de Montréal. P35-55.

Thomas B., Beai M. F. (2007). Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*, 16(2): 83-94.

Tian J. Y., Guo J. F., Wang L., Sun Q. Y., Yao L. Y., Luo L. Z., Shi C. H., HU Y. C., Yan X. X., Trang B. S. (2012). Mutation analysis of LRRK2, SNCA, UCHL1, HtrA2 and GIGYF2 genes in Chines patients with autosomal dominant Parkinson's disease. *Neuroscience letters*, 516(2): 207-211.

Twelves D., Perkins K. S. M., Counsell C. (2003). Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Movement disorders*, 18:19-31.

U

U.S.EPA. (2007). Integrated risk information system, paraquat, CASRN 1910-42-5, <http://www.epa.gov/iris/subst/0183.htm>.

U.S.EPA. (2007). Integrated risk information system, Rotenone, CASRN 83-79-4, <http://www.epa.gov/iris/subst/0344.htm#refinhal>.

Uversky V. N., Li J., and Fink A.L. (2001). Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human alpha-synuclein. A possible molecular link between parkinson's disease and heavy metal exposure. *J Biol Chem*, 276(47): 44284-96.

Uversky V.N. (2004). Neurotoxicant-induced animal models of parkinson's disease: understanding the role of rotenone, maneb and paraquat in neurodegeneration. *Cell and tissue research*, Volume 318, p.225-241.

V

Valente E. M., Abou-Sleiman P. M., Caputo V., Muqit M. M., Harvey K., Gispert S., Ali Z., el Turco D., Bentivoglio A. R., Healy D. G et al (2004). Hereditary early onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*, 304: 1158-1160.

Van Den Eeden S. K., Tanner C. M., Bernstein A. L., Fross R. D., Leimpeter A., Bloch D. A., Nelson L. M. (2003). Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American journal of epidemiology*, 157(11):1015-1022.

Vanderheyden J. E., Bouilliez D. J. (2004). Traiter le parkinson. De Boek.

Vidailhet M. (2018). Surveillance épidémiologique de la maladie de parkinson en France. 8(9) S: 7225-1127, p126.

W

Wan J. Y., Edwards K. L., Hutter C. M., Mata I. F., Samii A., Roberts J. W., Agarwal P., Checkoway H., Farin F. M., Yearout D. (2014). Association mapping of the PARK10 region for Parkinson's disease susceptibility genes. *Parkinsonism & related disorders*, 20(1): 93-98.

Whitehouse P., J. (1987). Clinical and neurochemical consequences of neuronal loss in the nucleus basalis of Meynert in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Adv Neurol*, 45: 393-7.

Wirdefeldt K., Adami H. O., Cole P., et al. (2011). Epidemiology and etiology of parkinson's disease: a review of the the evidence. *Eur J Epidemiol*, 26 suppl1: S 1-58.

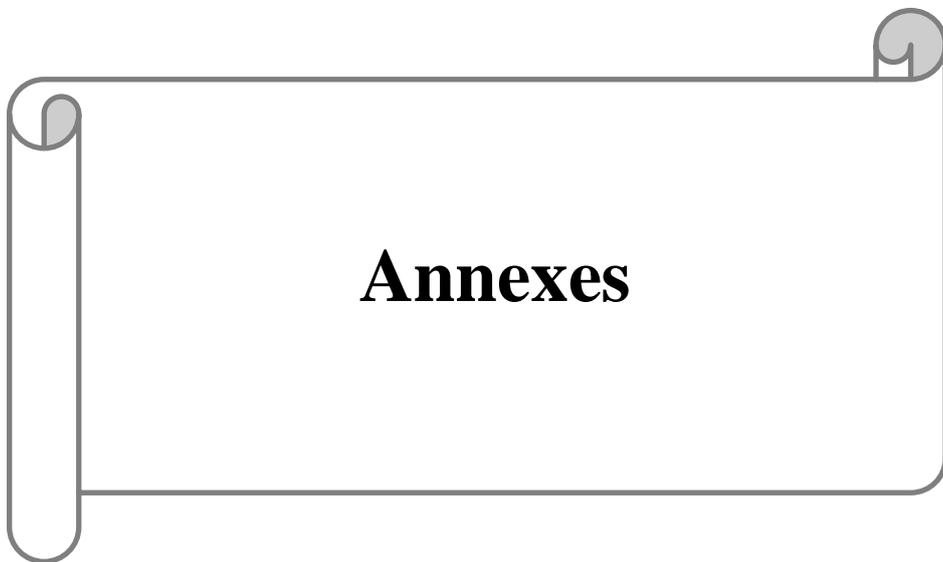
Wood-Kaczmar A., Gandhi S., Wood N. W. (2006). Understanding the molecular causes of Parkinson's disease. *Trends in molecular medicine*, 12(1): 521-528.

Wright R.O., and Baccarelli A. (2007).Metals and neurotoxicologie. *JNutur*, 137(12): 2809-13.

Z

Zarranz J. J., Alegre J., Gomez-Estebana J. C., Lezcano E., Ros R., Ampuero I., Vidal L., Hoenicka J., Rodriguez O., Atares B., et al (2004). The new mutation E46K of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol*, 55: 1646173.

Zhang J., Cai T., Zhao F., et al. (2012). The role of α -synuclein and tau hyperphosphorylation-mediated autophagy and apoptosis in lead-induced learning and memory injury. *International journal of biological sciences*, 8(7): 935.



Annexe 01 : Questionnaire

NOM

PRENOM

DATE ET LIEU DE NAISSANCE

Entourez votre tranche d'âge :

15 – 20 ans

20-35 ans

35 ans et plus (prenez l'âge)

Etes –vous ?

Homme

Femme

A quelle âge cette maladie s'est-elle déclenchée ?

Quelle est votre état matrimonial ?

Mariée (e)

Divorcé (e)

Célibataire

Quelle est votre situation professionnelle ?

Etudiant (e)

Employé (e)

Chômage

Femme au foyer

Quelle est votre milieu de résidence ?

Urbain

Rural

Avez-vous des antécédents familiaux ?

Oui

Non

Avez-vous d'autres maladies ?

Vivez-vous près d'une zone industrielle ?

Depuis quand ?

Pratiquez-vous du sport ?

Oui

Non

Y a-t-il des terres agricoles autour de vous ?

Oui

Non

Etes-vous fumeur ?

Oui

Non

Combien de paquets de cigarettes fumez-vous ?

1 à 4 paquets par semaine

4 à 6 paquets par semaine

Plus de 7 paquets par semaine

Prenez-vous des drogues ?

Oui

Non

Quelles drogues consommez – vous ?

Consommez-vous de l'alcool ?

Oui

Non

A quel âge avez-vous commencé à boire de l'alcool ?

Prenez-vous des médicaments antidépresseurs ?

Oui

Non

Consommez-vous beaucoup du café ?

Oui

Non

Combien de tasses consommez-vous par jour ?

Consommez-vous beaucoup de produit laitiers ?

Oui

Non

Avez-vous déjà eu une blessure à la tête ?

Oui

Non

Votre maladie a-t-elle un impact dans votre vie quotidienne ?

Oui

Non

Votre maladie a-t-elle un impact dans votre vie professionnelle ?

Oui

Non