

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMEN
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
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

Belabid Wissem Hadjer

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

Thème

En Génétique

Caractérisation génétique et épidémiologique et apithérapie de la maladie de parkinson dans la région de Tlemcen

Soutenu le 29/06/2022.

Devant le jury compose de :

Président : Dr Gaouar Semir Bechir Suheil (Professeur)

Encadrant : Dr Boulouar Houssam (Maitre de conférences A)

Examineur : Dr Triqui Chahinez (Maitre de conference B)

Année universitaire : 2021/2022

Dédicaces

A mes grands-parents :

Que dieu le tout puissant les accueille dans son vaste paradis, que ce travail soit l'expression de ma profonde affection et de ma reconnaissance filiale. Vous n'avez pas connu ce travail, vous en auriez été si fiers ...

A mes parents :

A celle qui à fait de moi une femme, ma mère Chahra. A l'être le plus cher de ma vie, mon père Fethi, Pour l'amour et l'éducation que vous m'avais donné, pour vos prières et votre encouragement durant toutes mes études, De croire en moi en chacun de mes pas, D'être là pour moi je vous aime plus que toutes au monde que dieu vous protège.

A mes frères :

Abdsamad Yacine , Oussama Ilyes pour le plaisir que je ressens à les retrouver tous les soirs , Pour votre humours qui me donne le sourire à chaque fois que Dieu nous unisses d'avantage je vous aime .

A mes amis :

Ikram Nassima , Kawter , Sarah , Asma, Votre connaissance est l'une des plus belles choses qui me soit arrivé , A l'encre pur de nos souvenir , Nos rire , Ne jamais s'imaginer loin des yeux loin du cœur, De comment en voyait la vie avant d'avoir grandi , De m'accepter et de m'aimer pour celle que je suis vraiment , Que notre amitié soit toujours aussi forte.

Vous avez fait de ma vie des cocotes en papier des éclat de rire grâce à vous je suis devenue aujourd'hui la meilleure version de moi-même.

Wissem

Remerciements

En tout premier lieu, Je remercie le bon Dieu, Tout puissant, De m'avoir donné la force pour survivre, Ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

*Je tiens à remercier et exprimer ma profonde gratitude à mon **Pr.Gaouar.S.B.S** responsable de la spécialité j'ai eu l'honneur d'être l'une de vos élèves je n'oublierai jamais vos précieux conseils et votre encouragement.*

*Je remercie le **Pr. Meguenni.K** pour m'avoir permis de réaliser la partie expérimental dans le laboratoire Cancerlab , je remercie chaleureusement tous les membres de l'équipe du laboratoire pour leur grande disponibilité qui m'a facilité le travail.*

*Je remercie en particulier mon encadreur **Dr.Boulenoir.H** et ma collègue **Dr . Halfaoui.N** pour m'avoir formée à l'utilisation de toutes outils d'extraction , Amplification et génotypage d'ADN , Pour leurs simplicité , Leurs précieux conseils.*

*Mes remerciements les plus sincères vont également à la neurologue **DR Belabid.CH** pour ces informations.*

*Je tien remercier aussi **Mme.Brahami .N** et **M.Haddam.Y** ainsi que **M.Kachekouche.Y** pour leurs conseils.*

Merci aux membres du jury pour avoir consacré de leur temps à l'évaluation de ce manuscrit.

Je remercie tous ceux qui par leurs encouragements, Leur aide, Leurs conseils ou leurs critiques, Ont contribuer à la réalisation de ce travail.

Résumé

La maladie de Parkinson (MP) est le deuxième trouble neurodégénératif le plus commun dans le monde suivant l'Alzheimer, et devient de plus en plus répandu en Algérie. Très peu de travaux sont réalisés sur la MP en Algérie et notamment dans la région de Tlemcen, ce qui justifie le choix de notre thème. Notre étude statistique descriptive se base sur l'analyse de données médicales de 300 patients parkinsoniens, dont la tranche d'âge la plus affectée est de 61 à 80 ans, et dont nous signalons une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,2, la présence d'antécédents médicaux personnels (comme l'HTA et le diabète) et familiaux ainsi que la présence de facteurs environnementaux tels que le tabagisme et la carrière professionnelle pouvant intervenir dans le développement de la maladie. Nous rapportons également l'efficacité du traitement, notamment de la L-dopa. Nous montrons dans notre étude de type cas-témoin réalisée sur 101 échantillons que l'âge est significativement associé à la maladie de Parkinson, une augmentation d'une année dans l'âge après 60 ans augmente de 7%. En fin nous constatons sur notre étude apithérapeutique qui a été réalisée sur 60 parkinsoniens que le traitement apithérapeutique en association avec le traitement de base s'avèrent très efficace contrairement qu'à lui seule.

Mots Clé : Maladie neurodégénérative, Parkinson, Akinésie, génétique de la MP, Dopa-thérapie, Apithérapie

Abstract

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder in the world after Alzheimer's, and is becoming increasingly prevalent in Algeria. Very few works are carried out on PD in Algeria and notably in the region of Tlemcen, which justifies the choice of our theme. Our descriptive statistical study is based on the analysis of medical data from 300 Parkinson's patients, whose most affected age group is 61-80years, and of whom we report a male predominance with a sex ratio of 1.2. , the presence of personal (such as hypertension and diabetes) and family medical antecedents as well as the presence of environmental factors such as smoking and professional career that may be involved in the development of the disease. We also report the effectiveness of treatment, including L-dopa. We show in our case-control study that age is significantly associated with the disease. of Parkinson's, an increase of one year in the age after 60 years increases by 7%, In the end we note on our apitherapeutic study which has been carried out on 60 parkinsonians that the apitherapeutic treatment in association with the basic treatment prove very effective unlike that alone.

Keywords: Neurodegenerative disease, Parkinson, Akinesia, genetic of PD , Dopa-therapy, Apitherapy

ملخص

يعد مرض باركنسون ثاني أكثر اضطرابات التنكس العصبي شيوعًا في العالم بعد مرض الزهايمر، وهو ينتشر بشكل متزايد في الجزائر. يتم تنفيذ عدد قليل جدًا من الأعمال حول مرض باركنسون في الجزائر ولا سيما في منطقة تلمسان، مما يبرر اختيار موضوعنا. تستند دراستنا الإحصائية الوصفية إلى تحليل البيانات الطبية من 300 مريض باركنسون، والذين تبلغ فئتهم العمرية الأكثر تضررًا حوالي 61-80 عامًا، والذين أبلغنا عن غلبة ذكور بنسبة جنس تبلغ 1.2، وجود شخصي (مثل ارتفاع ضغط الدم والسكري) والسوابق الطبية للعائلة بالإضافة إلى وجود عوامل بيئية مثل التدخين والوظيفة المهنية التي قد تشارك في تطور المرض. تُبلغ أيضًا عن فعالية العلاج، بما في ذلك L-dopa. وقد أظهرنا في دراستنا عن الحالات والشواهد أن العمر مرتبط بشكل كبير بمرض باركنسون، بزيادة قدرها عام واحد في المرض. يزيد العمر بعد 60 عامًا بنسبة 7٪، وفي النهاية نلاحظ في دراستنا العلاجية التي أجريت على 60 مصابًا بالباركنسون أن العلاج بالاقتران مع العلاج الأساسي أثبت فعاليته على عكس ذلك وحده.

الكلمات المفتاحية: الأمراض العصبية التنكسية، باركنسون، الشلل الرعاشي، تعذر الحركة، وراثي باركنسون ليفودوبا. العلاج بالاقتران

Liste des abréviations

6-OHDA : 6-Hydroxydopamine

ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine.

ACE: forme testiculaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

AD : Autosomique Dominant

ADN : acide désoxyribonucléique

AR : Autosomique Récessif

BB5: Binding Buffer

BET: bromure ethidium

CB5: Clean Buffer

D : Délétion

HTA : Hypertension Artérielle

I : Insertion I/D : insertion/délétion

Kb: kilobase

LRRK2 : Leucine-Rich Repeat Kinase 2

Mg : milligramme

MgCl₂ : chlorure de magnésium.

Min : minute.

ml : millilitre.

MMSE : Mini mental examination

MP : maladie de parkinson

Na Cl : chlorure de sodium.

Nm : nanomètre.

Pb : paire de base.

PCR : réaction de polymérisation en chaine.

pH: potentiel d'hydrogène.

PINK1: PTEN-Induced putative Kinase 1

TA: Tremblement d'Action

TR : Tremblement de Repos

Tris/HCl : tris Hydrochloride.

UV : rayon ultraviolet

Val : valine

WB5 : wash buffer

α -syn : α -synucléine

Liste des figures

Figure	Titre	page
1	Prévalence et incidence de la maladie de Parkinson (MP) en France en 2010.	06
2	Décès dus à la maladie de Parkinson en 2012 par million de personnes. Statistiques de.	07
3	Vue d'ensemble schématique de la pénétrance et des fréquences de variantes des gènes de la maladie de Parkinson (MP).	08
4	Transmission de la mutation autosomique dominante.	12
5	les Mécanismes impliqués dans la régulation de l'expression de l'alpha-synucléine (SNCA).	13
6	Représentation schématique du gène codant pour la protéine α -synucléine.	14
7	Représentation des SNCA au niveau génomique et transcriptomique.	15
8	Le gène qui code LRRK2 est localisé sur le chromosome 12 en q12.	16
9	Représentation de LRRK2 au niveau génomique et transcrit et des domaines fonctionnels de la protéine LRRK2.	17
10	Transmission de la mutation autosomique récessive.	18
11	Mutations ponctuelles du gène de la parkine.	19
12	Domaines fonctionnels putatifs et motifs de PINK1.	20
13	Voies interconnectées de la pathogenèse de la maladie de Parkinson.	21
14	La localisation du gène ACE dans le chromosome 17.	22
15	Mécanismes probables par les qu'elles la propolis et la gelée royale atténuent les symptômes de la MP	24
16	l'appareil de la PCR.	31
17	Electrophorèse sur gel d'agarose.	31
18	Répartition des patients selon le sexe.	31
19	Répartition des patients selon l'âge de consultation.	32
20	Répartition des patients selon l'âge du début de la maladie.	33
21	Répartition des patients selon la commune.	33
22	Répartition des patients Selon le statu marital.	34
23	Répartition des patients selon leurs savoir lire et écrire.	34
24	Répartition des patients selon les antécédents personnels.	35

25	Caractéristiques des cas similaires familiales.	36
26	Répartition des patients selon la profession.	36
27	Répartition des patients selon les facteurs de risque.	37
28	Répartition des patients selon les signes moteurs.	37
29	Répartition des patients selon les signes non moteurs	38
30	Répartition des patients selon les tests neuropsychologiques.	38
31	Répartition selon le traitement.	39
32	Répartition Selon l'évolution après le traitement.	39
33	Répartition des cas et des témoins selon	41
34	Répartition des Patients selon l'évolution avec le traitement d'origine.	43
35	L'évolution des symptômes les plus préoccupants avec le traitement d'origine.	43
36	Répartition des patients selon le respect de la recette.	44
37	Selon l'association avec le traitement d'origine.	44
38	L'évolution avec le traitement d'origine et apithérapeutique .	46
39	L'évolution des symptômes les plus préoccupant avec le traitement d'origine et apithérapeutique.	46
40	Le niveau de soulagement des patients au cours des 6 mois de traitement apithérapeutique	47

Liste des tableaux :

tableau	Titre	page
1	Les dates clés dans l'historique de la MP.	02
2	Aperçu des caractéristiques génétiques de la MP.	09
3	Les Cinq gènes majeurs responsables de la MP familiales.	11
4	Les composants du kit WiraGen.	29
5	Répartition des patients selon les antécédents familiaux.	35
6	Les variables biométriques de la population d'étude.	40
7	Résultats de l'étude du modèle de régression logistique des paramètres sociodémographiques.	40
8	Résultats de l'étude avant le traitement apithérapeutique.	42
9	Résultats de l'étude après le traitement apithérapeutique.	45

Sommaire

Liste des figures.....	2
Liste des tableau.....	
Introduction.....	1
Chapitre 1 : recherche bibliographique	
1. Historique de la maladie de parkinson.....	2
2. Définition.....	3
2.1. Syndromes Parkinsoniens	3
2.2. Syndromes Parkinsoniens Vasculaire.....	3
2.3. Syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques.....	3
2.4. Syndrome cérébelleux.....	3
2.5. Syndrome de la Paralyse supranucléaire progressive (PSP).....	4
3. Les signes cliniques majeurs	4
3.1. Akinésie/bradykinésie	4
3.2. Rigidité	4
3.3. Tremblement	4
4. Epidémiologie	5
4.1. Prévalence et Incidence	5
4.2. Mortalité	7
5. Etiologie génétique	8
6. Les formes familiales de la maladie de parkinson	10
6.1. Les formes autosomiques dominantes de la maladie de parkinson	11
6.1.1. L' α - synucléine,SNCA (PARK1/PARK4)	12
6.1.2. LRRK2 (PARK8)	15
6.2. Les formes autosomiques récessives de la maladie de parkinson	17
6.2.1. PARK2 (parkin)	18
6.2.2. PINK1	19
7. Dysfonctionnement mitochondrial	20
8. Le gène ACE	22
8.1. L'enzyme de conversion de l'angiotensine	22
8.2. Etude d'association de la maladie de parkinson avec le gène ACE	23
9. L'apithérapie et la maladie de parkinson	23
Chapitre 2 : Matériels et méthodes	
1. Population étudiée	26
2. Critères d'inclusion et d'exclusion des cas	27
2.1. Critères d'inclusion	27
2.2. Critères d'exclusion	27
3. Critères d'inclusion et d'exclusion des témoins	27
4. Prélèvement et préparation des échantillons	27
5. Extraction d'ADN selon deux méthodes	27

5.1. Préparation des solutions d'extraction d'ADN	28
5.2. Technique d'extraction.....	28
5.2.1. Selon la technique NACL (salting out).....	28
5.3. Technique des kits blood de <i>WiraGen</i>	29
5.3.1. Protocole	29
6. Dosage de l'ADN	30
7. Caractérisation du polymorphisme I/D du gène de l'ACE	30
7.1. Le mix réactionnel.....	30
7.2. Les amorces.....	30
7.3. Les cycles d'amplification	30
8. Test d'amplification	3

Chapitre 3 : Résultats et discussion

i. Résultats.....	32
1. Résultat de l'étude statistique descriptive	32
1.1. Répartition selon le sexe	32
1.2. Selon l'âge de consultation	32
1.3. Selon l'âge du début de la maladie	33
1.4. Selon la commune	33
1.5. Selon leurs statu marital	34
1.6. Selon leurs savoir lire et écrire	34
1.7. selon les antécédents personnels	35
1.8. les antécédents familiaux	35
1.9. Selon la profession	36
1.10. Selon les facteurs de risque	37
1.11. Selon les signes moteurs	37
1.12. Selon les signes non moteurs	38
1.13. Selon les testes neuropsychologiques	38
1.14. Selon le traitement	39
1.15. Selon l'évolution après le traitement	40
2. Résultat analytique de l'étude cas-témoin	40
2.1. Dosage et détermination de la concentration de l'ADN	40
2.2. Descriptif biométrique de la population	41
2.3. Résultats de la PCR	42
3. Résultat de l'étude apithérapeutique	42
3.1. Avant l'apithérapie	43
3.1.1. Selon l'évolution avec le traitement d'origine	43
3.1.2. Selon l'évolution des symptômes les plus préoccupant avec le traitement d'origine	43
3.1.3. Selon le respect de la recette apithérapeutique	43
3.1.4. Selon l'association avec le traitement d'origine	44
3.2. Après l'apithérapie	45
3.2.1. Selon l'évolution avec le traitement d'origine et apithérapeutique	46
3.2.2. Selon l'évolution des symptômes les plus préoccupant avec le traitement d'origine et apithérapeutique	46

3.2.3. L'évolution du soulagement des patients au cours des 6 mois de traitement apithérapeutique	47
--	-----------

Ii. Discussion

1. Discussion du premier et deuxième volet	48
1.1. L'âge et le sexe	48
1.2. Selon la profession et les facteurs de risques	48
1.3. Selon les antécédents personnels	49
1.4. Selon les antécédents familiaux	50
1.5. Selon les signes moteurs et non moteurs	50
1.6. Selon les tests neuropsychologiques	51
1.7. Le traitement et évolution	51
2. Discussion du troisième volet	52

Conclusion	54
-------------------------	-----------

Ce travail a été mené au niveau du laboratoire de recherche Cancerlab sous la direction du Docteur Boulenouar Houssein, Et dans le cabinet médical du Docteur Belabid Chahrazed.

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer, l'incidence de la MP augmente avec l'âge, Elle est estimée à environ 1% chez les plus de 65 ans (**Lau et Breteler., 2006**)

La MP résulte de la perte des cellules nerveuses dopaminergiques de la substance noire s'accompagnant par la perturbation de tout un réseau de neurones qui leur sont associés ; au niveau du thalamus, du noyau sous thalamique, du striatum et bien d'autres zones cervicales, conduisant à une variété de caractéristiques cliniques motrices et non motrices s'exprimant à toutes les étapes de la maladie (**Massano et Bhatia., 2012**).

Les résultats de plusieurs examens pathologiques, génétiques et des études moléculaires suggèrent fortement que les produits du gène PARK sont associés les uns aux autres par plusieurs voies impliqués dans la MP. Ceux-ci incluent le transport des vésicules, le dysfonctionnement mitochondrial, le stress oxydatif et la dégradation des protéines (**Taku Hatano et al., 2009**).

Il y'a plusieurs raisons circonstanciées spéculant que l'ACE pourrait être impliqué dans la pathogenèse de la MP. Tout d'abord, des études ont prouvé qu'il existe de fortes concentrations d'ACE dans la voie nigro-striée et ganglions de la base, qui peuvent jouer un rôle important dans la fonction des ganglions (**Skidgel RA et al., 1987**).

L'ACE joue un rôle considérable dans la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II et dans le délabrement de la bradykinine, un vigoureux vasodilatateur, qui sert de médiateur à un large éventail de fonctions cellulaires dans différents tissus (**Masuyer G et al.,2014**).

L'intérêt actuel de la recherche est dirigé vers l'utilisation de substances naturelles, y compris les produits apicoles, en tant que produits pharmaceutiques potentiels pour modifier la progression de la maladie (**Alvarez-Fischer et al., 2013**).

Notre présente étude sur la MP se fixe un triple objectif, en explorant un volet épidémiologique sur 300 cas et un volet génétique sur 101 échantillons (50/51, cas/ témoin) en mettant en évidence les éventuelles associations qui pourraient exister entre les allèles du gène ACE et le risque de survenue de la pathologie. Ainsi qu'un volet thérapeutique ou nous avons exploré la voie apithérapeutique qui détermine l'efficacité des produits apicoles en tant que produits à visée thérapeutique tels que la propolis, le pollen d'abeille, le miel, la gelée royale

En plus de l'objectif principal suscitée, et compte tenu des données relativement rares voire inexistantes sur cette pathologie, au niveau local, notre étude permettra une description épidémiologique de la maladie de parkinson dans la population de Tlemcen.

1. Historique de la maladie de parkinson :

En 1817 Dans son « essai sur la paralysie tremblante », James Parkinson a été le premier à décrire le syndrome clinique qui portera son nom plus tard . Il identifie six cas, dont trois qu'il examine personnellement : trois qu'il a observés dans les ruelles de Londres. **(Jankovic, 2008)**.

Charcot a également reconnu les formes non tremblantes de la maladie de Parkinson et a souligné à juste titre que la lenteur des mouvements devait être distinguée de la faiblesse ou de la « puissance musculaire diminuée », un terme utilisé à l'origine par Parkinson **(Kempster PA et al., 2007)**.

Plus de 100 ans se sont écoulés En 1919 konstantin tretiakoff remarque que la substance noire est la principale structure cérébrale atteinte dans la MP, il a été reconnu que les patients atteints de MP perdent des cellules dans la substance noire et 140 ans se sont écoulés (1957) avant que la mine de dopa ne soit découverte comme neurotransmetteur putatif par Carlsson et ses collègues **(Bjorklund A et al., 2007)**.

La découverte de Ehringer et Hornykiewicz en 1960 montre que les concentrations de dopamine sont nettement diminuées dans le striatum des patients atteints de MP ce qui à ouvert la voie aux premiers essais de lévodopa chez les patients atteints de MP l'année suivante⁵ et à l'attribution ultérieure du prix Nobel de médecine à Carlsson en 2000. **(Hornykiewicz O et al., 2006 ; (Bjorklund A et al., 2007)**.

La capacité de la lévodopa injectée à améliorer l'akinésie chez les patients atteints de MP a été démontrée pour la première fois en 1961 et à été suivie par le développement de la lévodopa orale plus tard dans la décennie. **(Birkmayer Wet al., 1998)**.

Tableau 1 : Les dates clés dans l'historique de la MP

Dates clés	Evènements
1817	James Parkinson : Essai sur la paralysie agitante.
1867	Ordenstein , Charcot : extrait de belladone .
1946	Anti cholinergiques de synthèse.
1961	L-dopa.
1969	Amantadine.
1974	Agonistes de la dopamine.
1975	Inhibiteurs de la MAO-B.
1980	La stimulation cérébrale profonde (approuvée par la FDA américain approuvée par la FDA américaine en 1997).
1990	Inhibiteurs de la COMT.
2000	Carisson montre que la réserpine induit chez l'animal une bradykinésie semblable à celle du parkinson humain (ces travaux on été couronnés par le prix Nobel).
2004	La thérapie génique expérimentées sur des modèles animaux suscitent de nouveaux espoirs, L'utilisation de cellules souches susceptibles de se différencier en cellules sécrétrices de dopamine.

2013	A l'occasion de la journée mondiale de la maladie de Parkinson, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a réédité son document relatif au bon usage des médicaments dopaminergique.
------	--

Depuis l'arrivée de la L-dopa, le traitement de la MP n'a pas beaucoup évolué, à l'exception de la stimulation cérébrale profonde, apparue en 1986. Cette technique permet d'activer des neurones au moyen d'électrodes implantées dans le cerveau des patients. Ainsi, bien que de nombreux traitements aient été proposés, la « dopathérapie » et la neurostimulation sont aujourd'hui les thérapies donnant les meilleurs résultats.

(<https://www.parkinson.ch/fr/maladie-de-parkinson/histoire-de-la-maladie>)

2. Définition :

2.1 Syndromes Parkinsoniens :

Il s'exprime par un syndrome akinéto-hyper-tonique à prédominance axiale, parfois asymétrique. Le tremblement est atypique, postural et myoclonique. L'instabilité posturale, les chutes, l'hypertonie et l'antécolis sont précoces. (Viallet Fet al., 2001).

2.2 Syndromes Parkinsoniens Vasculaire :

Le Syndrome parkinsonien vasculaire est la conséquence de lésions vasculaires multiples des noyaux gris centraux. Le syndrome parkinsonien est plutôt symétrique, peu ou pas dopasensible avec marche à petits pas associé à un syndrome frontal et pseudobulbaire. L'IRM révèle un état lacunaire. Des lésions vasculaires cérébrales sont fréquentes chez le sujet âgé, par conséquent un syndrome parkinsonien vasculaire et une authentique MP peuvent coexister (Defebvre L, 2007).

2.3 Syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques :

Ces médicaments doivent être recherchés systématiquement devant tout syndrome parkinsonien, surtout les neuroleptiques cachés (Primpéran, Théralène1, Agréal...). Le syndrome parkinsonien (akinéto-rigide et parfois trémulent) est plutôt symétrique parfois associé à des dyskinésies buccolinguales et ne répond pas au traitement dopaminergique. Son traitement repose sur l'arrêt du neuroleptique. Ces traitements peuvent révéler une authentique MP jusqu'alors asymptomatique (Defebvre L. 2007).

2.4 Syndrome cérébelleux :

Il est précoce et intense dans l'AMS de type C, plus tardif dans la forme P avec une instabilité à la marche, un élargissement du polygone de sustentation, un syndrome cinétique, un tremblement intentionnel, une voix scandée, des signes oculaires (nyctagmus, saccades hypo- ou hypermétriques, anomalies de fixation). (L. Defebvre, 2007).

2.5 Syndrome de la Paralyse supranucléaire progressive (PSP) :

Elle se caractérise par un syndrome parkinsonien à prédominance axiale, doparésistant avec troubles posturaux précoces, une paralysie supranucléaire de l'oculomotricité verticale, un syndrome pseudobulbaire et une démence précoce. (**Defebvre L, 2007**).

3. Les signes cliniques majeurs :

3.1 Akinésie/bradykinésie :

Le terme bradykinésie est utilisé pour décrire la lenteur de la première salve EMG agoniste aux exigences du mouvement (**Hallett et Khoshbin., 1980**).

Il à été montré que les patients parkinsoniens avait une diminution du taux d'augmentation de l'activité musculaire, et une réduction de l'accélération maximale du mouvement, induisant ainsi un allongement du temps du mouvement.(**Pascual-Leone et al.,1994**).

La découverte de (**Pascual-Leone et al., 1994**) était que la durée de la période d'excitabilité corticale accrue était d'environ 40 ms plus longtemps chez les patients parkinsoniens que chez les sujets témoins, suggérant que les patients avaient besoin d'un tel laps de temps plus que normales pour atteindre le niveau d'excitabilité corticale requis pour génération d'une commande moteur. Des résultats similaires ont été récemment rapporté par (**Chen et al.,2001**).

3.2 Rigidité :

Le terme rigidité est utilisé pour décrire l'augmentation de la masse musculaire des patients parkinsoniens (**Berardelli et al., 1983**).

Les patients parkinsoniens ont des difficultés à détendre leurs muscles, Ils montrent souvent un certain degré d'activité EMG du fond. Plusieurs tests neurophysiologiques ont été utilisées pour évaluer la rigidité, bien que les corrélations clinico-neurophysiologiques directes se soient avérées plus difficiles qu'avec la bradykinésie. La rigidité a été considérée comme la cause de certaines découvertes neurophysiologiques dans la MP, telles que comme une augmentation de la taille de l'onde F (**Abbruzzese et al., 1985**).

3.3 Tremblement :

Le tremblement est probablement le dysfonctionnement moteur le plus apparent détecté par les parents et amis des patients atteints de la MP. Il est généralement une oscillation rythmique à basse fréquence au repos qui disparaît lorsque le patient est engagé dans un mouvement (**Shahani et Young., 1976**).

Le tremblement de repos apparaît d'abord généralement dans un membre supérieur, pour impliquer d'autres parties du corps avec progression de la maladie, Il n'y a pas d'accord universel sur les mécanismes physiopathologiques exacts conduisant au tremblement parkinsonien. La STn, le GPi, le striatum et le noyau latéral ventral du thalamus présentent tous une activité phasique que l'on voit corrélérer avec des éclats de tremblement (**Elble, 1996**).

Des études de cohérence ont aidé à identifier les oscillateurs de tremblement (**Hurtado et al., 2000** / (**Ben-Paz et al., 2001**). Les fréquences de tremblement sont similaires dans différents membres (**Ben-Paz et al., 2001**).

4. Epidémiologie

4.1 Prévalence et Incidence :

La maladie de parkinson est relativement fréquente elle existe dans tout les pays et dans toutes les ethnies, Les valeurs les plus basses sont observées dans les pays africain et orientaux tandis que les valeurs les plus hautes sont enregistrées dans les pays occidentaux, Ces valeurs sont deux a cinq fois plus importantes dans les pays industrialisés en comparaison avec les pays en voie de développement , Compte tenu de l'absence d'études épidémiologiques sur la maladie de parkinson en Algérie ;Et en se référant à la prévalence théorique qui est de 1 pour 1000 habitants, On estime 38000 le nombre de parkinsonien en Algérie.

Dans les pays industrialisés, la prévalence estimée de la MP est de 0,3 % dans la population générale 1,0 % chez les personnes plus de 60 ans et 3,0 % chez les personnes de plus de 80 ans ; les taux d'incidence de la MP sont estimés entre 8 à 18 pour 100 000 années-personnes (**Lee A, Gilbert RM. Neurol Clin., 2016**).

Dans le monde, la prévalence de cette maladie s'échelonne entre 0.1% et 0.2% environ de la population générale, avec une tendance à l'augmentation avec l'âge. À 60 ans, la prévalence est d'environ 1%, mais s'élève à plus de 4% à 80 ans. L'incidence de la maladie s'élève à un million de nouveaux cas par année dans le monde (**source : OMS**). La maladie de Parkinson touche légèrement plus les hommes que les femmes, et survient le plus souvent chez le sujet âgé, avec une apparition généralement entre 50 et 70 ans. L'âge moyen d'apparition est de 55 ans. Dans de plus rares cas, la maladie peut également se déclarer chez des sujets jeunes, parfois dès 25-30 ans. (**source : OMS**).

Selon le Fondation Parkinson , la maladie touche plus de 10 millions de personnes dans le monde. Selon leurs projections, près d'un million de personnes vivront avec la maladie de Parkinson aux États-Unis d'ici 2023, ce qui est plus que le nombre combiné de personnes diagnostiquées. sclérose en plaque , dystrophie musculaire Environ 60 000 Américains reçoivent un diagnostic de MP chaque année.ose latérale amyotrophique). (**source : OMS**).

L'âge moyen d'apparition de la maladie est d'environ 60 ans, même si 5 à 10 % des cas, classés comme précoces, commencent entre 20 et 50 ans (**Samii A et al., 2004**)

L'incidence de la MP est généralement comprise entre 10 et 50/100 000 personnes années, et sa prévalence entre 100 et 300/100 000 habitants (**Pringsheim Tamara et al., 2014**)

Bien qu'elle soit la deuxième maladie neurodégénérative la plus courante après Alzheimer, La MP reste relativement rare. Cependant, en raison du général vieillissement de la population, le nombre de patients parkinsoniens est prévu de doubler d'ici 2030 (**Dorsey ER et al., 2007**).

La fréquence de la MP augmente fortement avec l'âge. C'est rare avant 50 ans, et son incidence et sa prévalence augmentent toutes deux progressivement après 60 ans ; sur la base d'une méta-analyse des études de prévalence, sa prévalence est passée de 107/100 000 personnes âgées de 50 à 59 ans à 1087/100 000 personnes entre 70 et 79 ans (**Pringsheim Tamara et al., 2014**)

La MP est généralement plus fréquente chez les hommes que les femmes, avec un ratio hommes-femmes généralement d'environ 1,5 (**Taylor KS et al., 2007**)

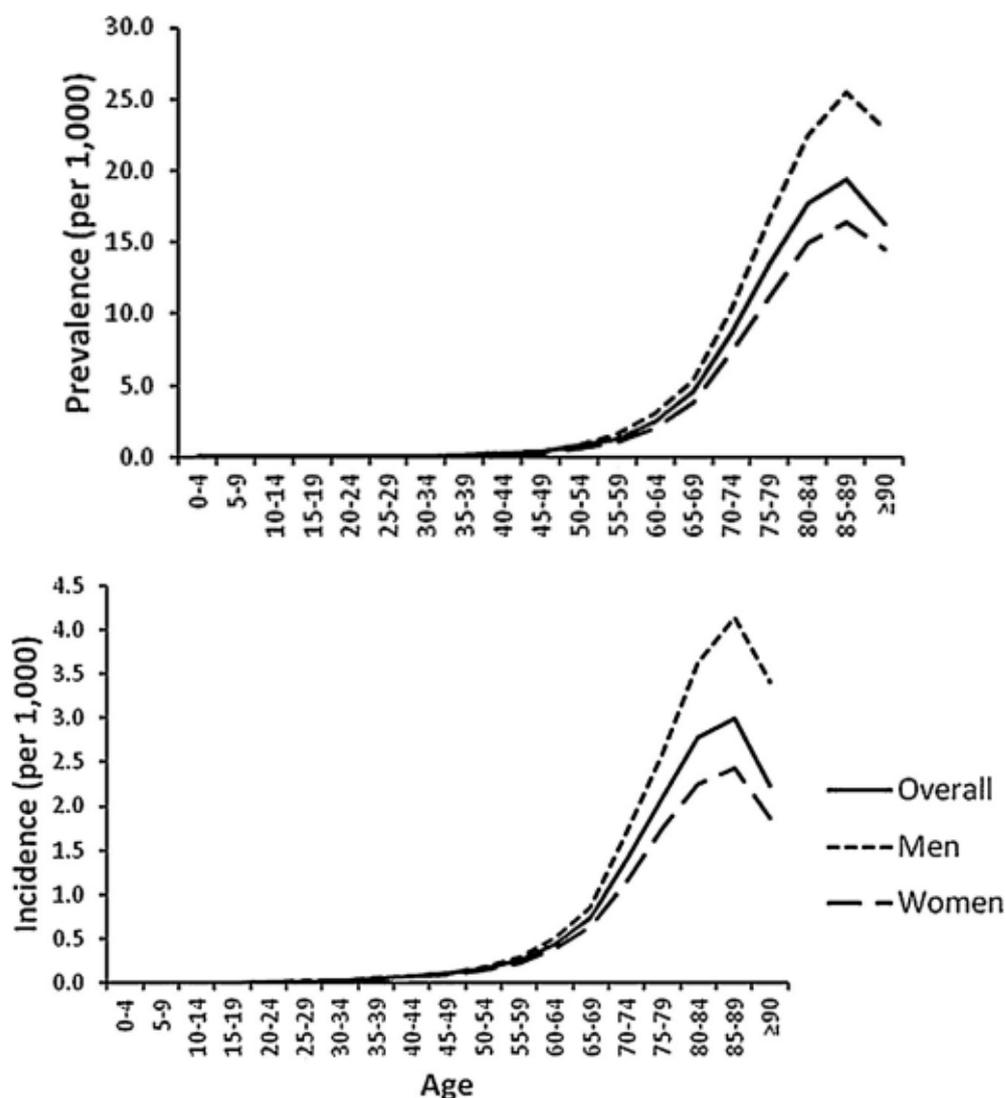


Fig1 : Prévalence et incidence de la maladie de Parkinson (MP) en France en 2010.

En France, sur la base des données de remboursement des médicaments antiparkinsoniens de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie), on estime qu'il y avait environ 150 000 cas (prévalence = 2,30/1000

habitants) et 25 000 incidents cas (incidence = 0,39 pour 1000 personnes-années) en 2010 (Moisan Frédéric *et al.*, 2011).

4.2 Mortalité :

L'espérance de vie et le risque de mortalité chez les patients parkinsoniens ont été largement étudié (Macleod Angus .D *et al* , 2014).

La grande majorité des études ont trouvé un risque de mortalité significativement plus élevé dans les cas de MP par rapport avec des personnes indemnes de la maladie d'âge et de sexe similaires, bien que l'ampleur du risque variait d'une étude à l'autre, allant de 1,26 à 3,79 (Macleod Angus .D *et al* , 2014).

Certaines études n'ont trouvé aucune différences significatives de survie liées à la MP (Auyeung Man *et al.*, 2012 ; Williams-Gray CH *et al.*, 2013) , mais ils manquaient de puissance statistique, avaient de courtes durées de suivi ou étaient basées sur des populations sélectionnées. Comme le montre une méta-analyse, les différences dans la conception des études et, en particulier, inclusion des cas prévalent ou incidents et durée de le suivi peut expliquer une partie de l'hétérogénéité (Macleod Angus D *et al.*, 2014).

Une étude a examiné les dossiers de 129 sujets atteints de MP pathologiquement prouvée qui ont été séparés en cinq groupes selon l'âge au moment du décès pour comparer ceux qui avaient atteint le stade avancé de la maladie en termes d'âge. Quatre étapes de la maladie avancée se sont produites à un moment similaire avant le décès dans chaque groupe, quel que soit l'âge auquel elles sont survenues. Ces observations suggèrent que la maladie peut être subdivisée en une phase précoce-moyenne variable suivie d'une période tardive plus stéréotypée d'accumulation de jalons, qui semble être moins influencée par l'âge au début que la phase précédente. (Kempster peter .A ,*et al* , 2010).

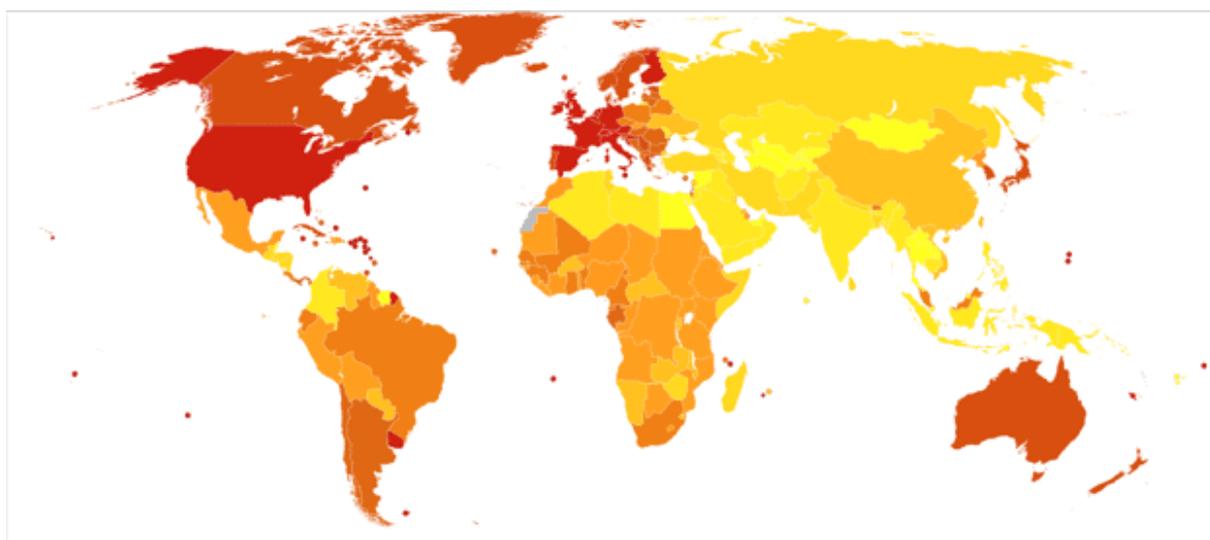


Fig 2 : Décès dus à la maladie de Parkinson en 2012 par million de personnes. Statistiques de

5. Etiologie génétique :

Pendant de nombreuses années, la MP a été considérée comme une maladie non génétique causée par des facteurs environnementaux synergiques. Une étude estimant l'héritabilité du risque de la MP dans plus de 500 familles ont révélé, cependant, que jusqu'à 60 % des patients idiopathiques /patients parkinsoniens, le phénotype pourrait être expliqué par des facteurs génétiques (Hamza Th et al., 2010).

De plus, il a été démontré que cette étiologie génétique peut être très hétérogène (Moilanen, J.S. et al., 2001).

Les Études d'identification de gènes dans des familles monogéniques Bien que les familles atteintes de la MP héréditaire soient rares (10 à 15 % des tous des patients parkinsoniens), ils ont contribué à disséquer l'étiologie génétique de la MP. Liaison à l'échelle du génome (GWL) analyses ou cartographie d'homozygotie à l'aide de marqueurs ADN hautement polymorphes suivis d'un clonage positionnel identifié cinq gènes responsables de la maladie de Parkinson : SNCA, kinase de répétition riche en leucine 2 (LRRK2), parkin RBR E3 ubiquitine protéine ligase (PARK2), la kinase 1 putative induite par PTEN (PINK1) et protéine parkinson 7 (PARK7) (Voir Fig 2 / Tableaux 2) (Nuytemans K et al., 2010).

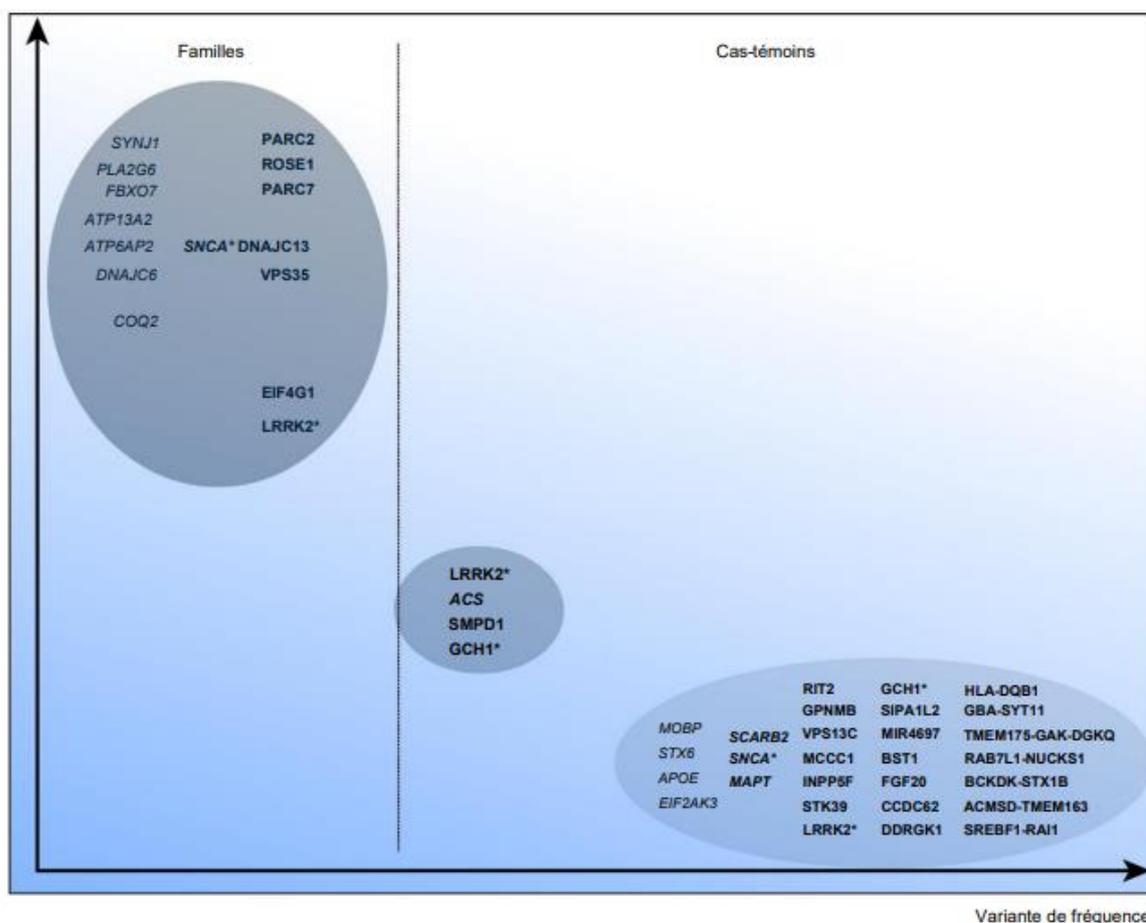


Fig3: Vue d'ensemble schématique de la pénétrance et des fréquences de variantes des gènes de la maladie de Parkinson (MP) McCarthy, M.I. et al. (2008)

Tableau 2 : Aperçu des caractéristiques génétiques de la MP

Gène	Identification	Phénotype clinique	Spectre de mutation	Cerveau pathologique accumulation	Héritage	Ref
<i>SNCA</i>	Linkage analysis (mLOD 6.0)	EO-LO Progression rapide	Dosage faux-sens/gène	Synucléinopathie	AD	(Polymeropoulos, M.H. et al., 1997)
<i>SYNJ1</i>	WES Homozygosity mapping (mLOD 2.0)	JO Atypique	Faux-sens	NA	AR	(Krebs, C.E. et al., 2013)
<i>DNAJC13</i>	WES Linkage analysis (mLOD 5.3)	LO Classique ou atypique	Faux-sens	Synucléinopathie	AD	(Vilarino-Guell, C. et al., 2013)
<i>PARK2</i>	Linkage analysis (mLOD 7.7)	HE Progression lente	Faux-sens/tronquer/dosage des gènes	Synucléinopathie	AR	(Kitada, T. et al., 1998)
<i>PARK7</i>	Cartographie d'homozygotie (mLOD 4.2)	HE Progression lente	Dosage faux-sens/gène NA	NA	AR	(Bonifati, V. et al., 2003)
<i>LRRK2</i>	Analyse de liaison (mLOD 24,9)	LO Classique	Faux-sens	Synucléinopathie/tauopathie/TDP-43	AD	(Paisan-Ruiz, C. et al., 2004)
<i>PINK1</i>	Cartographie d'homozygotie (mLOD 4.0)	EO Progression lente	Faux-sens/tronquer/dosage des gènes	Synucléinopathie	AR	(Valente, E.M. et al., 2004)
<i>PLA2G6</i>	Cartographie d'homozygotie (mLOD NA) ^b	JO Atypique	Faux-sens	Iron	AR	(Paisan-Ruiz, C., 2009)
<i>FBXO7</i>	Analyse des liens (mLOD)	JO Atypique	tronquer	NA	AR	(ShojaeeS, 2008)

<i>VPS35</i>	Analyse de liaison (mLOD 1.4)b	LO Classique	Faux-sens	NA	AD	(Zimprich, A. et al., 2011)
<i>DNAJC6</i>	Cartographie d'homozygotie (mLOD NA)b	JO Atypique	Site d'épissage /troncature NA	NA	AR	(Edvardson, S. et al., 2012)
<i>ATP6AP2</i>	Analyse de liaison (mLOD 2.1)	JO Atypique	tronquer	Tauopathie	X linked	(Korvatska, O. et al., 2013)
<i>COQ2</i>	Analyse de liaison (mLOD 2.1)b WGS	LO Atypique	Faux-sens	Synucléinopathie	AR	(Multiple-System Atrophy Research Collaboration.,2013)

Des études familiales comparables ont également identifié avec succès des gènes pour les syndromes de Parkinson, y compris l'ATPase de type 13A2 (ATP13A2) phospholipase A2 groupe 6 (PLA2G6) et protéine F-box 7 (Tableau 2 et fig 3) (Spatola M *et al.*, (2014).

6. Les formes familiales de la maladie de parkinson :

Au cours des dernières années, de nombreuses variantes dans un nombre croissant de gènes impliqués dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson ont été identifiés. Il a été démontré que des mutations dans plusieurs gènes causent le parkinsonisme familial, Il a été démontré de manière concluante que les gènes sont des facteurs de risque de la maladie de Parkinson. (Claudia. S *et al.*, 2011).

Cependant les facteurs génétiques sont postulés comme étant la cause de la MP. Ainsi que les voies moléculaires conduisant à la pathologie et à la physiopathologie de cette maladie sont largement inconnues. Environ 5 % des patients présentant des caractéristiques cliniques de la MP ont une étiologie familiale claire, présentant une forme classique récessive ou un mode de transmission mendélien dominant.(Ueda *et al.*, 1993).

Les résultats de plusieurs examens pathologiques, génétiques et des études moléculaires suggèrent fortement que les produits du gène PARK sont associés les uns aux autres par plusieurs voies impliqué dans la MP. Ceux-ci incluent le transport des vésicules, le dysfonctionnement mitochondrial, le stress oxydatif et la dégradation des protéines(Taku Hatano *et al.*, 2009).

La recherche en génétique moléculaire a conduit à l'identification de cinq gènes importants de la maladie de Parkinson portant environ 500 variantes d'ADN différentes. Ces variantes constituent un large spectre de mutation comprenant différentes mutations simples ainsi que réarrangements génomiques (Claudia S *et al.*, 2011)

Tableau 3 : Les Cinq gène majeur responsable de la MP familiales

Gène	Protein	Nombre d'aa
<i>SNCA</i>	<i>α-synucléine</i>	144 aa
<i>LRRK2</i>	<i>LRRK2</i>	2,527 aa
<i>PARK2</i>	<i>Parkin</i>	465 aa
<i>PINK1</i>	<i>PINK1</i>	581 aa
<i>ARK7</i> ou <i>DJ-1</i>	<i>DJ-1</i>	189 aa

6.1 Les formes autosomiques dominantes de la maladie de parkinson :

Les variantes de séquence hétérozygotes de LRRK2 ou VPS35, et les mutations ou les réarrangements génomiques dans les SNCA casent la maladie de Parkinson (MP) monogénique avec transmission autosomique dominante (MA) (Lunati A *et al.*.,2018).

Les mutations SNCA sont la deuxième cause la plus fréquente de la MP héréditaire autosomique dominante ; des duplications génomiques ont été détectées dans 1 à 2 % des familles atteintes de MP AD. D'autres mutations SNCA, telles que les triplications du locus entier et quelques mutations faux-sens (Ala53Thr/Glu/Val, Glu46Lys, Ala30Pro et Gly51Asp), sont extrêmement rares (Lunati A *et al.*, 2018).

Le VPS35 a été le premier gène responsable de la MP à être identifié par séquençage de nouvelle génération (NGS) dans de grandes familles multi-incidents (Vilariño-Güell C *et al.*.,2011).

Des études ultérieures dans plusieurs groupes ethniques, y compris une vaste étude multicentrique, ont indiqué que l'Asp620Asn était la seule variante pathogène, avec une fréquence relative allant de 0,1 à 1% dans la MP familiale, selon les antécédents de la population (Sharma M, *et al.*, 2012).

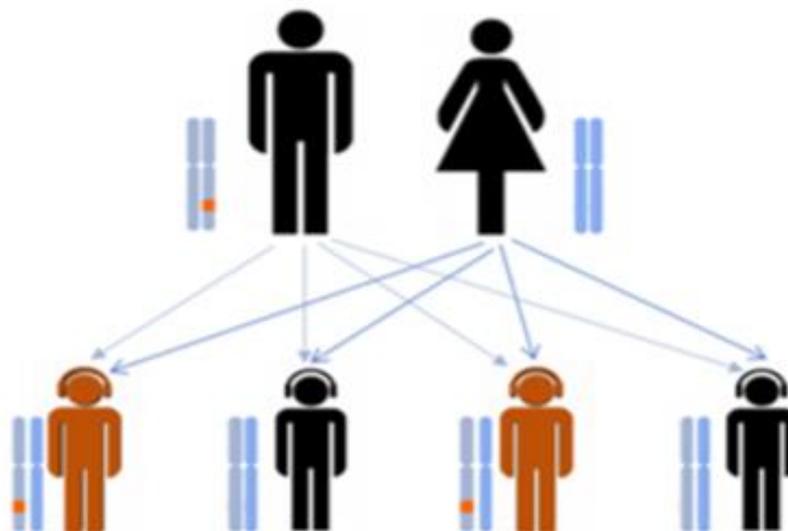


Fig4 : Transmission de la mutation autosomique dominante (<https://institutducerveau-icm.org/fr/parkinson/causes/>)

6.1.1 L' α -synucléine, *SNCA* (*PARK1/PARK4*) :

Le premier locus de la MP autosomique dominante a été cartographié sur chromosome 4q21-q23 en 1996 dans une grande famille italo-américaine (Contursi Kindred). Une mutation faux-sens (ponctuelle) du gène *SNCA*, codant pour l'alpha synucléine, conduisant à une substitution d'acide aminé A53T à ensuite été identifié un an plus tard (**Lavedan C *et al.*, 1997**).

Depuis, deux des mutations ponctuelles supplémentaires ont été découvertes, A30P dans une famille allemande (**Kruger R *et al.*, 1998**).

En 1997, le gène de l' α -synucléine fut le premier à être reconnu responsable d'une forme rare de maladie de Parkinson, transmise selon le mode autosomique dominant, lorsqu'il porte l'une des deux mutations faux-sens Ala30Pro et Ala53Thr (**Lansbury PT *et al.*, 2000**).

Les patients porteurs de ces mutations présentent une maladie de Parkinson sévère, dont le début se situe entre la 4^e et la 6^e décennie. L' α -synucléine est une protéine neuronale de 140 acides aminés, extrêmement conservée chez les vertébrés. Elle est enrichie dans de nombreuses régions cérébrales (néocortex, hippocampe, gyrus denté, bulbe olfactif, striatum, thalamus, cervelet) dans lesquelles elle se concentre au niveau des terminaisons synaptiques. Sa fonction est loin d'être élucidée (**Lotharius J *et al.*, 2002**).

L'alpha-synucléine a été le premier gène définitivement associé atteints de parkinsonisme familial (**Wakabayashi K *et al.*, 2000**).

Le gène *SNCA* est situé sur le chromosome humain 4 et code pour la protéine α -synucléine. La fonction physiologique de l' α -synucléine est dans la régulation de la libération des neurotransmetteurs, de la fonction synaptique et de la plasticité de neurones dopaminergiques. Pliage erroné et agrégation de la protéine α -synucléine dans les espèces neurotoxiques est au cœur des théories pathogéniques actuelles de la MP (Olanow CW BP, 2013)

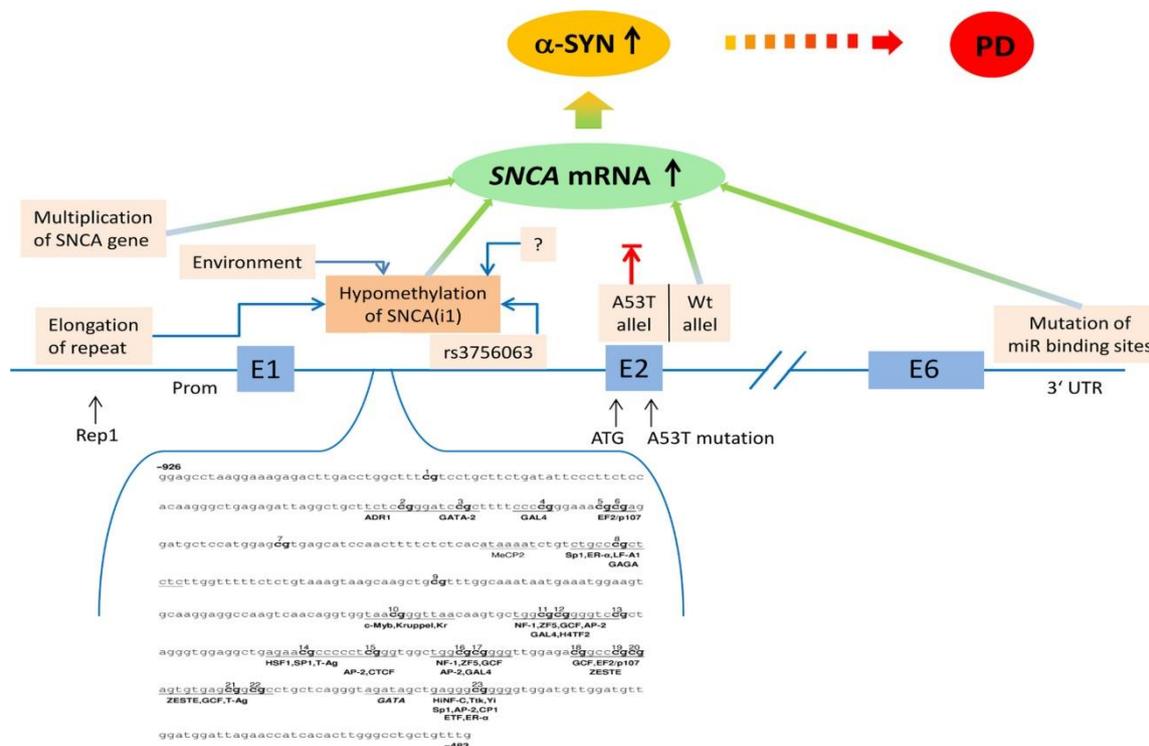


Fig 5 : les Mécanismes impliqués dans la régulation de l'expression de l'alpha-

L' α -synucléine est un composant clé des corps de Lewy présents dans le cerveau des patients atteints de la maladie de Parkinson et en deux points. Les mutations de cette protéine, Ala53Thr et Ala30Pro sont associées à des formes familiales très rares de la maladie. Une étude a montré que les effets des modifications de la séquence de l' α -synucléine sur la sensibilité des cellules aux espèces réactives de l'oxygène étaient significativement plus vulnérables au stress oxydatif, (Kanda S et al., 2000).

Six mutations dans le gène α -syn ont été liées à la pathogenèse de la maladie de Parkinson, comprenant A30P, A53T, E46K, H50Q, G51D, et A53E, qui se trouvent dans la région amphipathique (Fig 6). Les mutations A53T et A30P provoquent la synthèse d'une protéine α -syn mutée qui affecte la réponse au stress oxydatif (agression des cellules par des radicaux libres) (Kanda S et al.; 2000).

La première preuve génétique de l'implication du gène de l' α -synucléine, *SNCA*, dans la MP a été l'identification de trois mutations faux-sens (A30P, E46K et A53T) qui isolées avec la maladie dans des familles non apparentées et a causé la MP avec une pénétrance élevée (Zarranz J-J et al., 2004).

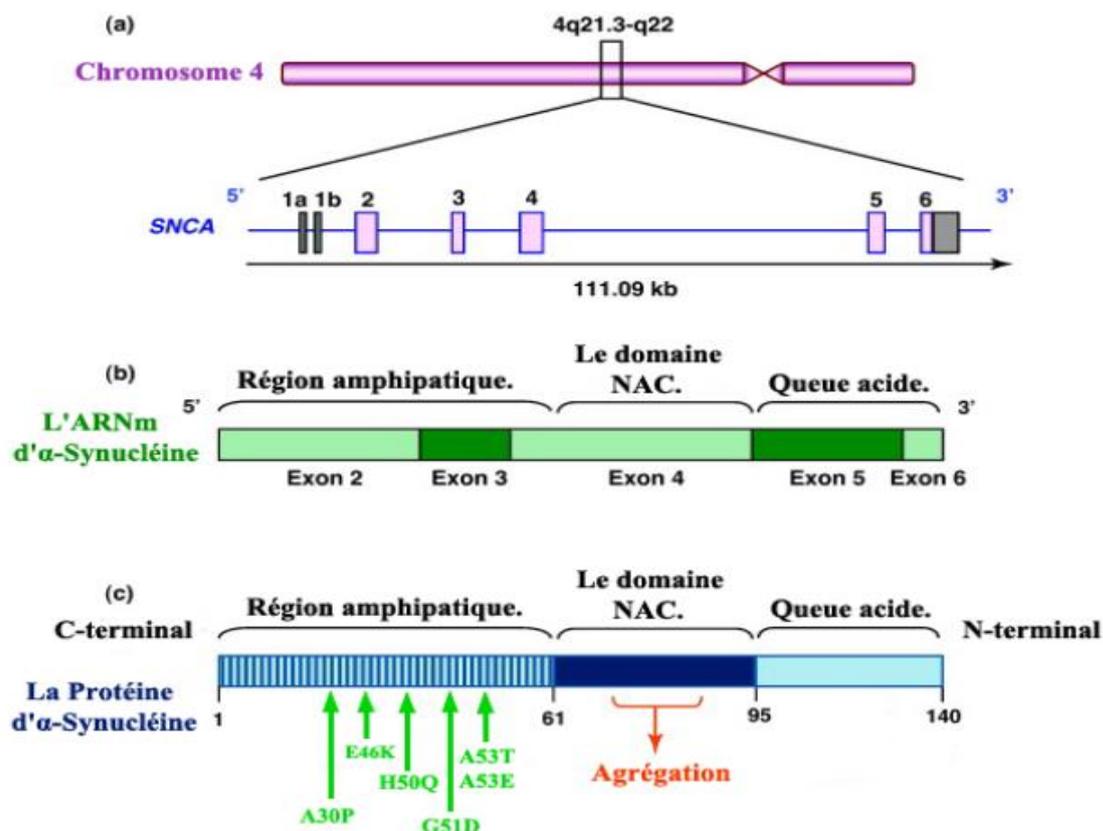


Fig6: Représentation schématique du gène codant pour la protéine α -synucléine((Lara Lourenço Venda *et al.*, 2010)

Les mutations du gène *SNCA* identifiées jusqu'à lors sont globalement rares (<2% des formes AD), il s'agit de trois mutations faux-sens p.A53T (G209A), p.A30P (G88C) et p.E46K (G188A). Ainsi que des amplifications géniques : duplications et triplications du gène entier (Mutez *et al.*, 2013).

,Il a été rapporté que la triplication génomique du gène de l' α - synucléine (*SNCA*) cause le parkinsonisme héréditaire à début précoc avec la démence.l a été montré aussi que le gène *SNCA* s'étend sur 117 Kb, il contient 6 exons et code pour une protéine cytosolique abondante (Klein et Westenberger., 2012; Mutez *et al.*, 2013).

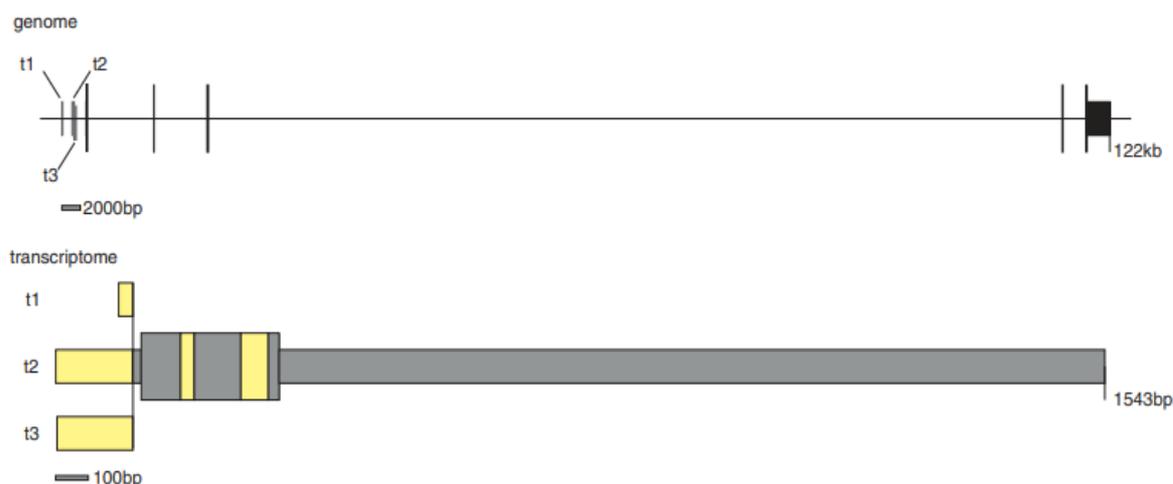


Fig 7: Représentation des SNCA au niveau génomique et transcriptomique (Claudia. S et al., 2011)

6.1.2 *LRRK2 (PARK8)* :

de nombreuses mutations faux-sens ont été identifiées dans *LRRK2*, mais la pathogénicité n'est clairement établie que pour six d'entre elles (par exemple, R1441C, R1441G, R1441H, Y1699C, G2019S, et I2020T). (West AB, et al 2005)

Le risque cumulé pour les porteurs de mutations *LRRK2* autres que la G2019S combinées était de 40% à 59 ans, de 64% à 69 ans et de 84% à 79 ans (Healy et al., 2008).

Le gène *LRRK2* (leucine-rich repeat kinase 2) était le deuxième gène causal le plus fréquent lié à la MP à hérédité AD. Le locus *PARK8* a été localisé sur le chromosome 12q12. *LRRK2* est un grand gène s'étendant sur 114 Kb, son transcrit contient 51 exons et il code pour une protéine de 2517 acides aminés, d'un PM de 286 kDa connu sous le nom de dardarine (Nuytemans et al., 2010; Mutez et al., 2013).

c'est un gène de la famille ROCO impliquée dans la maladie de Parkinson, L'identification de rares familles dans lesquelles la MP ségrègeait selon un mode mendélien a permis d'énormes progrès dans la compréhension de la physiopathologie de cette maladie, notamment grâce à l'identification et à la caractérisation des gènes responsables de ces formes monogéniques. Le gène *LRRK2* est le dernier-né de cette liste croissante de gènes (Nuytemans et al., 2010; Mutez et al., 2013).

La protéine *LRRK2* contient d'autres domaines impliqués dans les interactions de type protéine-protéine : ARM (Armadillo), ANK (Ankyrin repeat), LRR (Leucine-rich repeat) et le domaine WD4 (Mutez et al., 2013; Li et al., 2014; Lill, 2016).

La protéine *LRRK2* se trouve dans le cytoplasme, associée aux membranes vésiculaires, mitochondriales externes, synaptiques, aux membranes du réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi ainsi qu'aux microtubules et aux lipides rafts, Plusieurs données laissent penser que *LRRK2* joue un rôle en amont de SNCA car elle est capable de phosphoryler l' α -synucléine. De plus, l'altération du transport axonal lors des mutations de *LRRK2* pourrait entraîner une accumulation d' α -synucléine avec perturbation de l'autophagie et augmentation de la dégénérescence cellulaire (Mutez et al., 2013).

Le gène *LRRK2*, localisé sur le chromosome 12 initialement dans une famille japonaise (**Funayama M et al., 2002**).

Il à été identifié récemment par deux groupes indépendants (**Paisan-Ruiz et al., 2004 ; Zimprich A et al., 2004**) qui ont rapporté six mutations faux-sens différentes (*Figure 8*). La plupart de ces mutations sont rares, à l'exception de la mutation Arg1441Gly commune aux familles parkinsoniennes d'origine basique (**Funayama M et al., 2002**), d'où le nom de « Dardarine » donné initialement à *LRRK2*, du mot basque *dardara* signifiant « tremblement »

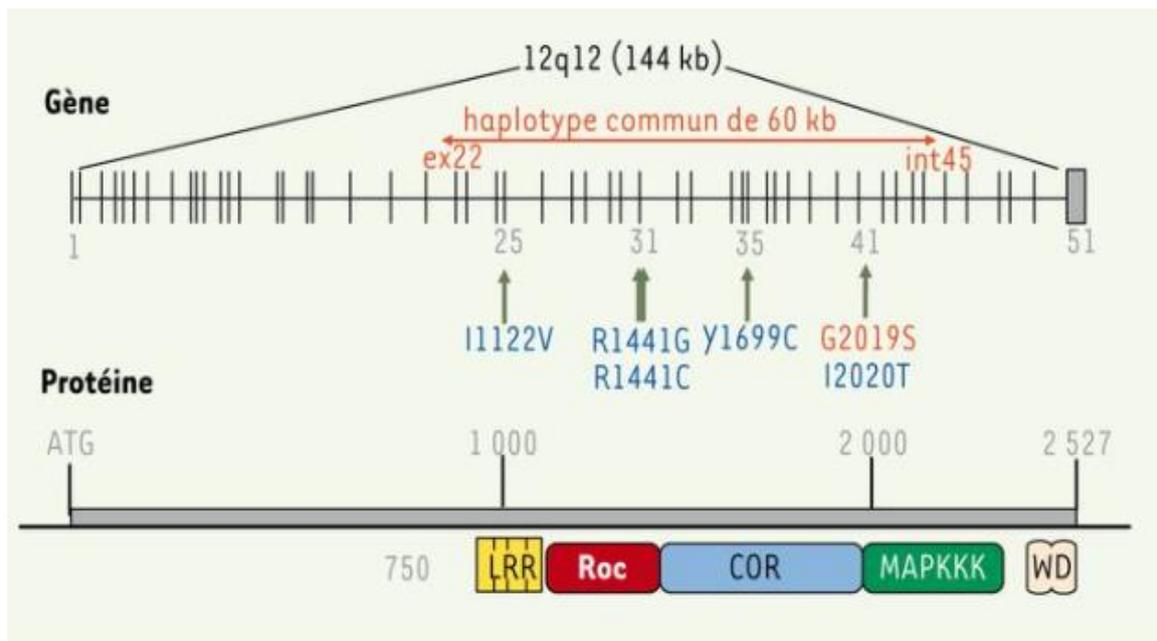


Fig8 : Le gène qui code *LRRK2* est localisé sur le chromosome 12 en q12 (**Funayama M et al 2002**)

ainsi que la mutation la plus fréquente de *LRRK2*, *G2019S* (en rouge) sont indiquées. Toutes ces mutations sont localisées dans les domaines fonctionnels prédits de la protéine *LRRK2*. L'haplotype commun partagé par les porteurs de la mutation Gly2019Ser (en rouge) s'étend sur une région minimale de 60 kb limitée par des marqueurs situés dans l'exon 22 et l'intron 45 du gène codant *LRRK2*. (**Funayama M et al., 2002**).

Il s'étend sur une région de 144 kb et contient 51 exons. La localisation exonique de toutes les mutations pathogéniques (**Paisan-Ruiz et al., 2004 ; Zimprich et al., 2004**).

les mutations du gène *LRRK2* sont beaucoup plus fréquente du parkinsonisme héréditaire que ceux du Gène *SNCA*. Dans un certain nombre d'études portant sur plusieurs populations différentes, entre 5 et 15 % des familles dominantes portaient des mutations dans le Gène *LRRK2* (**A. Di Fonzo et al., 2005**).

Une mutation particulièrement courante, une transition G-NA à la position 6055, mieux connue sous le nom de "G2019S-mutation", qui est responsable de la MP familiale dans jusqu'à 7 % des cas dans différentes populations caucasiennes (**WC Nichols *et al* 2005 ; J. Kachergus *et al.*, 2005**).

Parmi les 6 mutations rapportées à avec une pathogénicité avérée, la mutation G2019S est la plus fréquente et a une distribution mondiale avec une prévalence plus élevée dans certaines populations (**Healy *et al.*, 2008**).

Le phénotype clinique de *LRRK2* G2019 La PD associée est cliniquement indiscernable de PD idiopathique, alors que jusqu'à 20% des cas pourraient montrer une absence des corps de Lewy dans la pathologie (**Kalia *et al.*, 2015**).

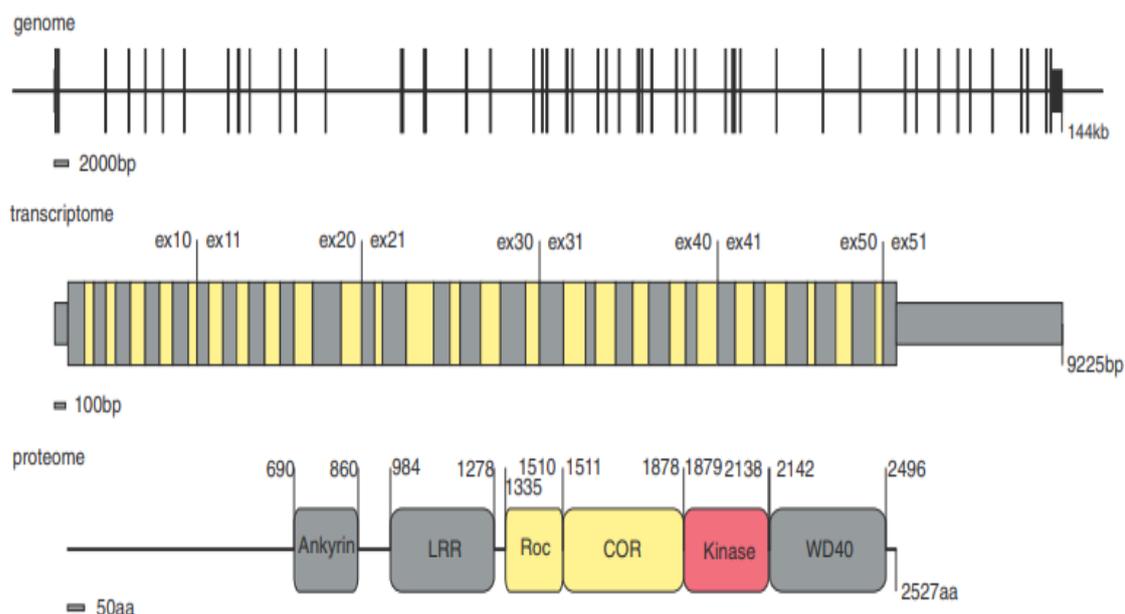


Fig 9 : Représentation de *LRRK2* au niveau génomique et transcrit et des domaines fonctionnels de la protéine *LRRK2*. (**Claudia. S *et al* 2011**)

Une vaste étude clinicogénétique collaborative recueillant des données cliniques sur 356 porteurs de la mutation *LRRK2* ont montré que l'âge moyen d'apparition était 58 ans, avec un large éventail allant du milieu de la vingtaine (rarement !) à plus de 90 ans (**D.G. Healy *et al.*, 2008**).

6.2 Les formes autosomiques récessives de la maladie de parkinson :

L'un des développements intéressants de ces dernières années a été la reconnaissance de la proportion relativement élevée de patients forme de parkinsonisme héréditaire monogénique suite à une transmission autosomique récessive. Jusqu'à présent, trois des gènes responsables, la parkine *PRKN* (*PARK2*), *PINK1* (*PARK6*) et *DJ-1* (*PARK7*) ont été clonés. Un autre gène récessif (*ATP13A2*, *PARK9*) a été identifié chez les patients atteints de parkinsonisme

précoce, de spasticité et de démence. Il est probablement que plusieurs autres loci existent., les gènes de la parkine PARK2 et PINK1 sont numériquement clairement les causes les plus importantes de Parkinsonisme juvénile autosomique récessif (AR-JP).(**Gasser thomas, 2009**).

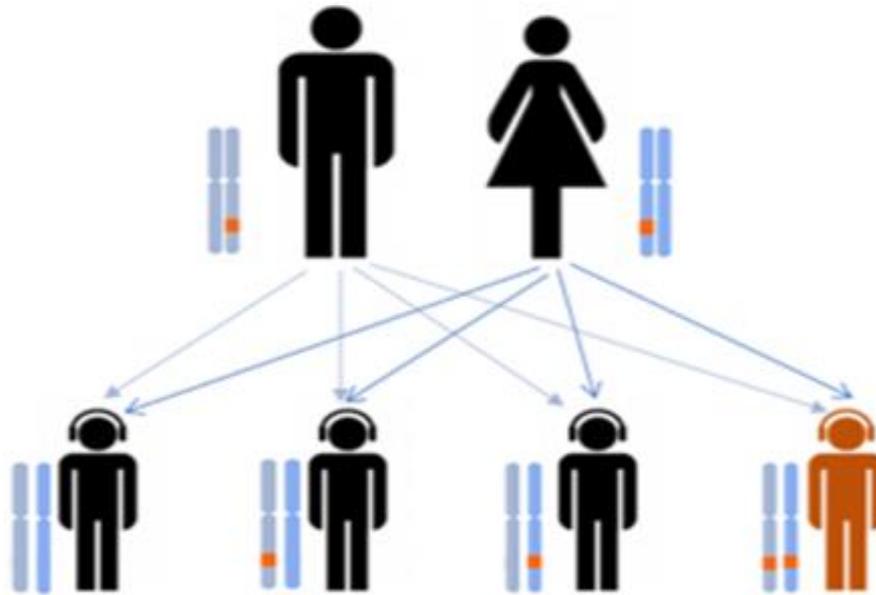


Fig 10 : Transmission de la mutation autosomique récessive
(<https://institutducerveau-icm.org/fr/parkinson/causes/>)

6.2.1 PARK2 (parkin) :

Le deuxième gène de la MP identifié est le Parkin, il a une Forme d'héritage AR. L'apparition de la maladie se situe dans le troisième ou quatrième décennie, généralement lentement progressive avec une réponse remarquable à la lévodopa. Début même dans l'enfance ont été signalés et des mutations homozygotes dans Parkin sont la cause la plus fréquente de la MP juvénile (**Lucking CB et al., 2000**).

les mutations parkin représentent les causes les plus connues d'EOPD ;77 % des cas familiaux avec début <30 ans et 10 à 20 % des patients EOPD au total (**Klein Cet al., 2007**).

Parkinsonisme AR juvénile qui est causé par cas de parkinsonisme d'apparition précoce et récessif l'héritage d'une familles avec frères et sœurs affectés, mais généralement pas de transmission d'une génération à l'autre ont d'abord été reconnus et décrite comme une entité clinique au Japon suite a des mutation des gènes de la parkin (**A. Ishikawa et al., 1996**).

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative fréquente avec des caractéristiques cliniques complexes1 ,Parkinsonisme juvénile autosomique récessif (AR-JP) (**Yamamura, Y et al., 1993**).

Dans la plupart des familles atteintes de MP liées à des mutations du gène de la parkine, la maladie débute avant l'âge de 40 ans et la réponse clinique à la L-DOPA est bonne (Kitada, T, 1998 ; Abbas N *et al.*, 1999 ; Hoenicka J *et al.*, 2002).

La majorité des patients présentant des mutations homozygotes ou hétérozygotes combinées du gène de la parkine présentent une perte sévère de neurones dopaminergiques nigraux, mais sans corps de Lewy (Hayashi S *et al.*, 2000 ; Van de Warrenburg *et al.*, 2001).

Cependant, les patients parkinsoniens présentant des mutations de la parkine peuvent également présenter des phénotypes atypiques d'apparition tardive, une transmission autosomique dominante et des corps de Lewy dans leur cerveau (Farrer M *et al.*, 2001).

La parkine est codée par un gène contenant 12 exons. De nombreuses mutations différentes, y compris des délétions et des multiplications d'un ou plusieurs exons, des mutations ponctuelles qui altèrent le cadre de lecture ouvert produisant des codons d'arrêt prématurés et des protéines tronquées ou des changements d'un seul acide aminé dans des régions critiques de la protéine ont été identifiées dans tous les exons, y compris exon 3 (Abbas N *et al.*, 1999 ; Lucking, CB *et al.*, 2000).

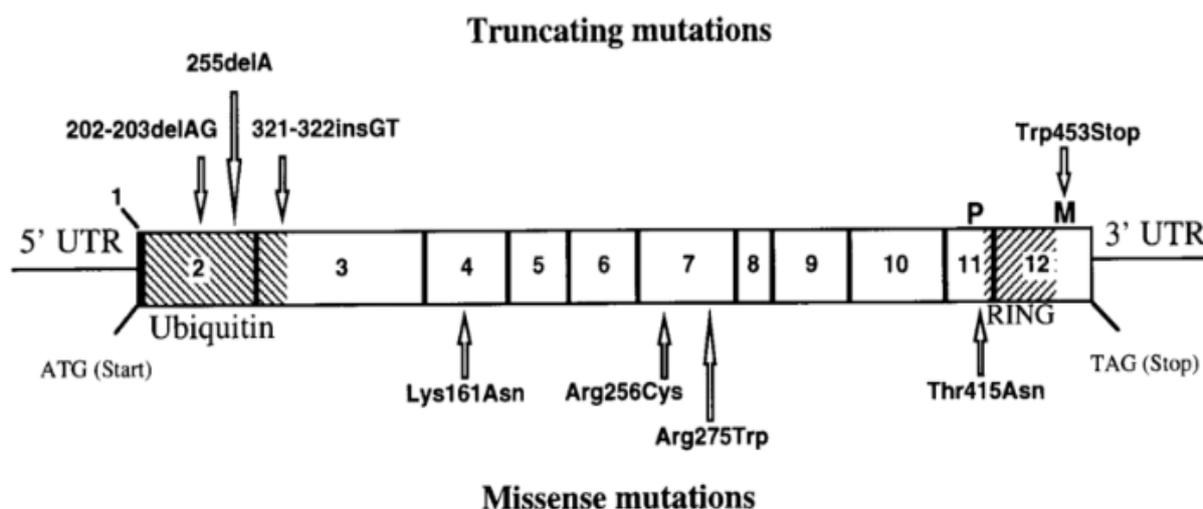


Fig 11 : Mutations ponctuelles du gène de la parkine (Abbas, N *et al* 1999)

Parkin est une protéine de 465 acides aminés avec un domaine d'homologie de l'ubiquitine à l'extrémité N et deux anneaux plus une séquence « entre les anneaux » vers l'extrémité C. Comme pour de nombreuses protéines contenant des doigts RING, la parkine agit comme une protéine ligase d'ubiquitine E3 et il a été démontré qu'elle se lie et ubiquitine un certain nombre de substrats protéiques spécifiques, notamment Cdcrl-1 (Zhang, Y *et al* 2000)

6.2.2 PINK1 :

Les mutations PINK1 sont soit faux-sens, soit non-sens et, rarement des délétions d'exons entiers (Marongiu R *et al.*, 2007 ; Cazeneuve C *et al.*, 2009).

Plus de 61 différentes mutations faux-sens et non-sens ont été identifiées, affectant les 8 exons PINK1 à peu près égales fréquences. PINK1 couvrant 1,8 kilobases et code pour une protéine de 581 acides aminés. Les deux tiers des personnes déclarées les mutations de PINK1 sont des mutations de perte de fonction affectant le domaine kinase, démontrant l'importance de l'activité enzymatique de PINK1 dans la pathogenèse de la MP. PINK1 et Parkin fonctionnent dans une voie commune pour détecter et éliminer les mitochondries endommagées (Youle RJ *et al.*, 2011).

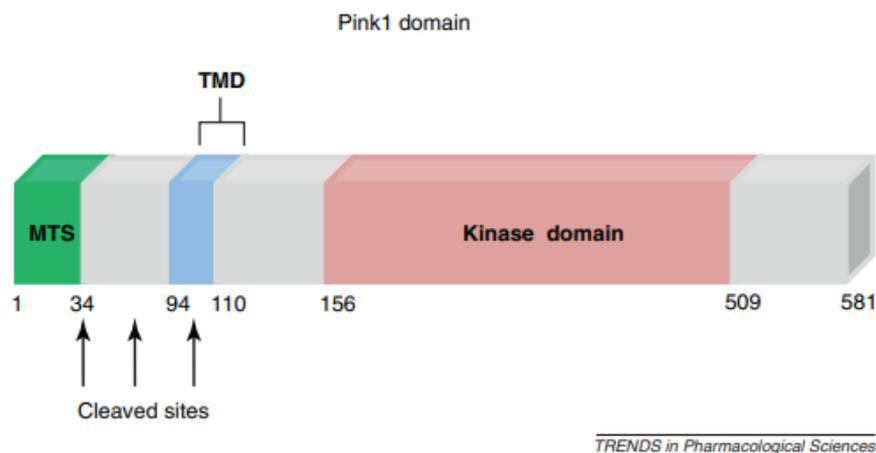


Fig 12 : Domaines fonctionnels putatifs et motifs de PINK1. (Trends in Pharmacological Sciences October 2011, Vol. 32, No. 10)

La transcription est exprimée de manière ubiquitaire et prédit pour coder une séquence de ciblage mitochondriale N-terminale de 34 acides aminés (MTS), un domaine transmembranaire (TMD) (résidus 94-110) et un domaine protéine kinase hautement conservé (résidus 156-509) montrant un degré élevé d'homologie avec la sérine/thréonine kinases de la famille Ca²⁺/calmoduline selon la (Fig12)(Valente, E.M. *et al.* 2004)

PINK1 est une sérine/thréonine kinase protéine. Plusieurs études ont rapporté que des mutations pathogènes dans PINK1, telles que p.K219A, p.G309D, p.L347P, p.D362A, p.D384A, p.G386A, p.G409 V, p.E417G, sont associées à une activité kinase réduite (Beilina A *et al.*, 2005 ; Silvestri L *et al.*, 2005 ; Sim CH *et al.*, 2006 ; Pridgeon JW *et al.*, 2007).

Dans les Mutations PINK1, l'extrémité C-terminale est généralement à l'origine d'un parkinsonisme précoce (Rohe CF *et al.*, 2004).

7. Dysfonctionnement mitochondrial :

Des anomalies mitochondriales ont été identifiées dans la substance noire des patients atteints de MP et semble être un facteur commun ou point de convergence pour plusieurs des voies pathogéniques de la MP (Figure 13)(Schapira, AH *et al.*, 1989 ; Schapira, AH *et al.*, 2008).

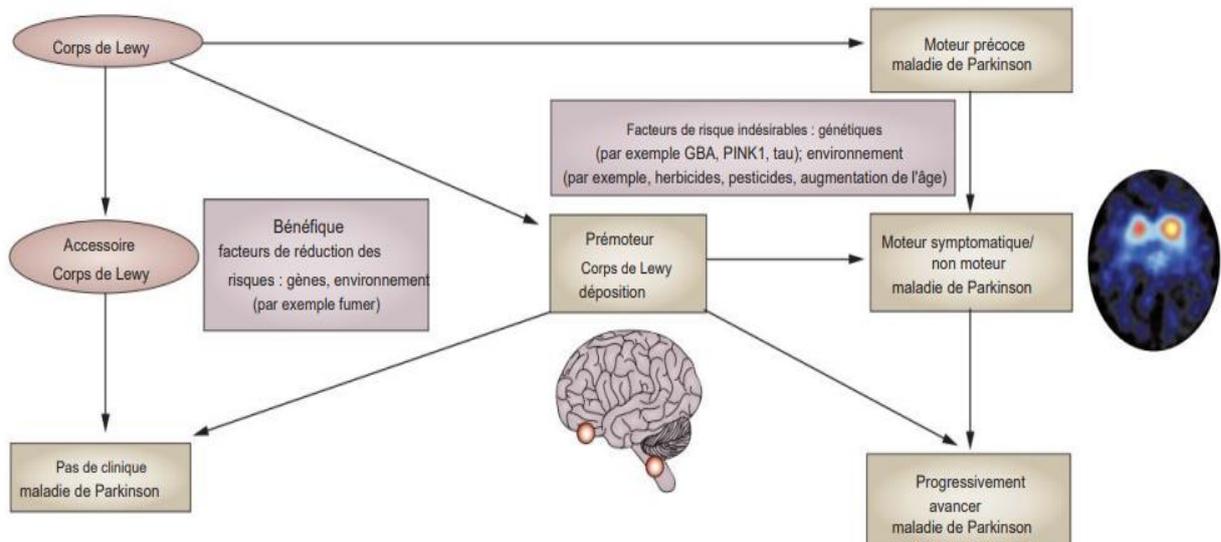
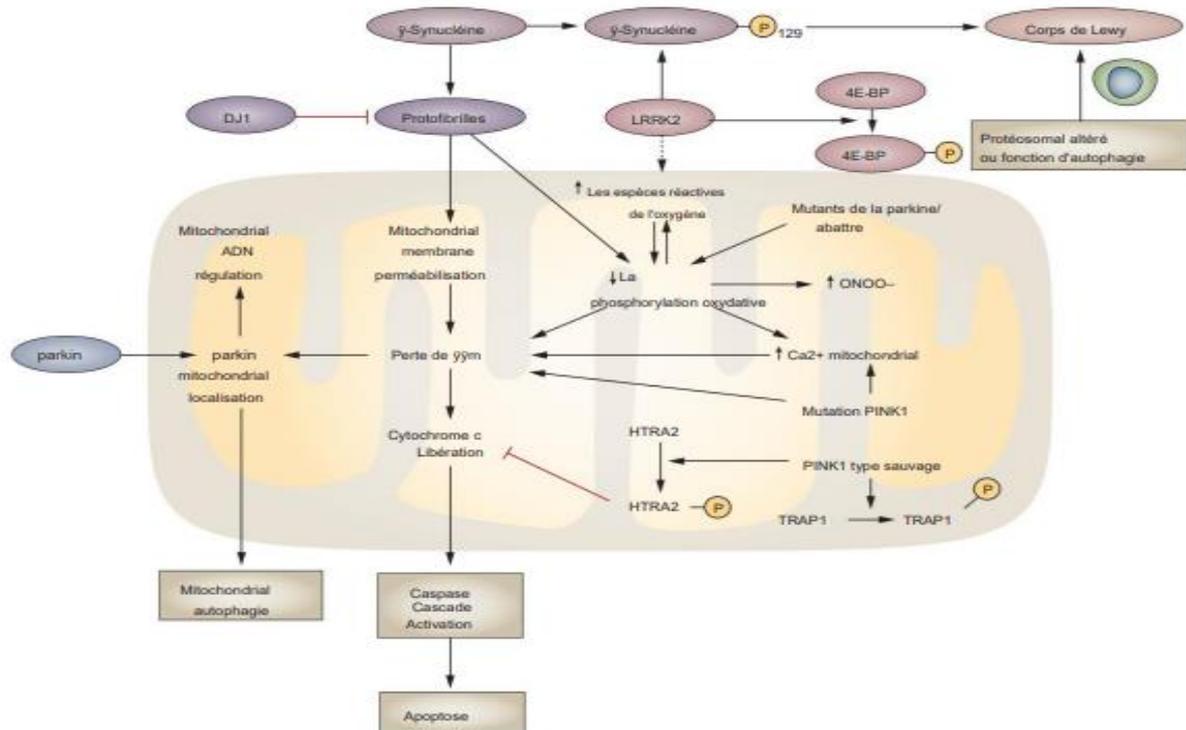


Fig 13 : Voies interconnectées de la pathogénèse de la maladie de Parkinson. (Schapira. A H et al.. 2010).

La mitochondrie fournit une importante voie effectrice commune pour de multiples causes génétiques de la maladie de Parkinson. PINK1, DJ1 et Parkin jouent un rôle central dans la fonction et le renouvellement des mitochondries, ainsi que dans le métabolisme des radicaux libres. (Schapira, A. H. et al., 2010).

des études publiées au cours des dernières années ont mis en évidence l'interaction entre les causes génétiques connues de la MP et la fonction mitochondriale. Les mutations de Parkin ont été associées à des défauts structuraux et fonctionnels mitochondriaux chez les patients et les modèles animaux, et il a été confirmé que la protéine Parkin est localisée dans les mitochondries et régule la fonction de l'ADN mitochondrial (ADNmt) et la morphologie mitochondriale. (Kuroda Y *et al.*, 2006 ; Deng H *et al.*, 2008).

De plus, Parkin est sélectivement recruté à des mitochondries dysfonctionnelles avec un faible potentiel membranaire et médie la destruction de l'organite par autophagie (mitophagie) (Narendra, D. P. *et al* 2008 ;Narendra, D. P *et al.*,2010).

8. Le gène ACE:

Le gène ACE code l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE); il se caractérise par la présence (allèle I) ou la délétion (allèle D) d'un fragment de 287 paires de bases. L'allèle I est lié à l'activité enzymatique plus basse de l'enzyme et souvent associé à l'augmentation des performances en endurance. À l'inverse, l'allèle D est lié à une augmentation de l'activité de l'ACE et un niveau plus élevé de l'angiotensine II (Eider .J *et al* 2011)

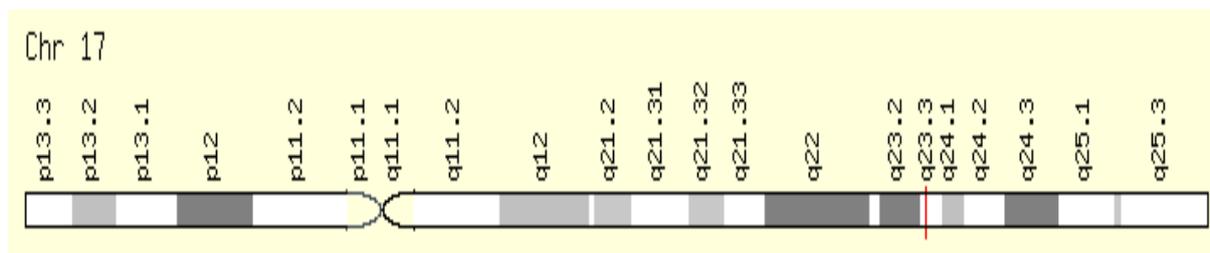


Fig 14 : La localisation du gène ACE dans le chromosome 17
(<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACE>)

Le gène ACE est situé sur le chromosome 17q23est composé de 26 exons et 25 introns. Une suppression/insertion (D/I) le polymorphisme du gène a été identifié dans l'intron 16 d'une séquence répétée alu de 287 paires de bases, résultant en trois génotypes (homozygotes DD/II et hétérozygotes ID) (Rigat B *et al.*, 1992).

8.1 L'enzyme de conversion de l'angiotensine :

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) est une carbopeptidase d'origine principalement pulmonaire, responsable de l'hydrolyse de l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice et de la dégradation de la bradykinine (vasodilatatrice). C'est une enzyme clé du système rénine-angiotensine, L'ACE est produite par les cellules épithélioïdes des granulomes de la sarcoïdose (Finger R *et al.*, 2013).

L'ACE est une protéine impliquée dans le contrôle de la tension artérielle, Elle est localisée sur la face interne de tous les vaisseaux sanguins et particulièrement concentrée dans les vaisseaux du poumon et elle est également produite par des cellules inflammatoires impliquée

dans le mécanismes de défense de l'organisme (<https://www.biron.com/fr/glossaire/enzyme-conversion-angiotensine/>)

8.2 Etude d'association de la maladie de parkinson avec le gène ACE :

Il y a plusieurs raisons circonstancielles spéculant que l'ACE pourrait être impliqué dans la pathogenèse de la MP. Tout d'abord, des études ont prouvé qu'il existe de fortes concentrations d'ACE dans la voie nigro-striée et ganglions de la base, qui peuvent jouer un rôle important dans la fonction des ganglions (Skidgel RA *et al.*, 1987).

Il a été suggéré que le polymorphisme de délétion du gène ACE est associé à un risque accru d'ischémie cardiopathie (Cambien F *et al* 1992 ; Nakai K, *et al* 1994) et d'infraction cérébral (Markus HS, *et al.*, 1995 ; Doi Y *et al.*, 1997) qui suppose que le stress oxydatif joue un rôle important dans la pathogenèse de l'athérosclérose et des troubles neurodégénératif tels que la MP (Jenner P *et al.*, 1994).

Des études ont suggéré que des facteurs génétiques apparaissent être important dans la pathogenèse de la MP, mais les rôles sont souvent restreinte à la survenue de la MP familiale, paires de jumeaux homozygotes avec un début plus jeune de la maladie de Parkinson et l'existence d'un cluster familial de MP (Lavedan C *et al.*, 1997 ; Tanner CM, *et al.*, 1999).

9. L'apithérapie et la maladie de parkinson :

Le terme « apithérapie » décrit une catégorie de médecines complémentaires et alternatives qui comprend l'utilisation thérapeutique de divers produits apicoles dont l'apilarnil (larve de drone atomisée) pour prévenir et traiter les maladies (Nitecka-Buchta *et al.*, 2014).

L'intérêt actuel de la recherche est dirigé vers l'utilisation de substances naturelles, y compris les produits apicoles, en tant que produits pharmaceutiques potentiels pour modifier la progression de la maladie (Alvarez-Fischer, *et al.*, 2013).

La ruche produit un grand nombre de produits chargés de nombreux ingrédients bioactifs tels que la propolis, le pollen d'abeille, le miel, la gelée royale et le venin d'abeille (L. Cornara *et al.*, 2017).

Compte tenu de la teneur élevée en nutriments de la plupart des produits apicoles, les dernières décennies ont été marquées par une utilisation excessive des produits apicoles comme compléments alimentaires dans de nombreuses régions du monde, en particulier au Japon (J. Salles *et al* 2014 ; A. Shaha *et al.*, 2018).

De plus, les produits apicoles ont été historiquement utilisés comme médicaments dans l'Égypte et la Chine anciennes, et ils suscitent de plus en plus d'intérêt dans la recherche en tant que cibles médicamenteuses de nos jours (D. Alvarez-Fischer, *et al* 2013 ; J. Kocot *et al.*, 2018).

L'apithérapie est un type de médecine complémentaire qui implique l'utilisation de divers produits apicoles comme agents thérapeutiques pour prévenir les maladies et modifier la progression de la maladie (D. Alvarez-Fischer *et al.*, 2013 ; A. Nitecka-Buchta *et al.*, 2014).

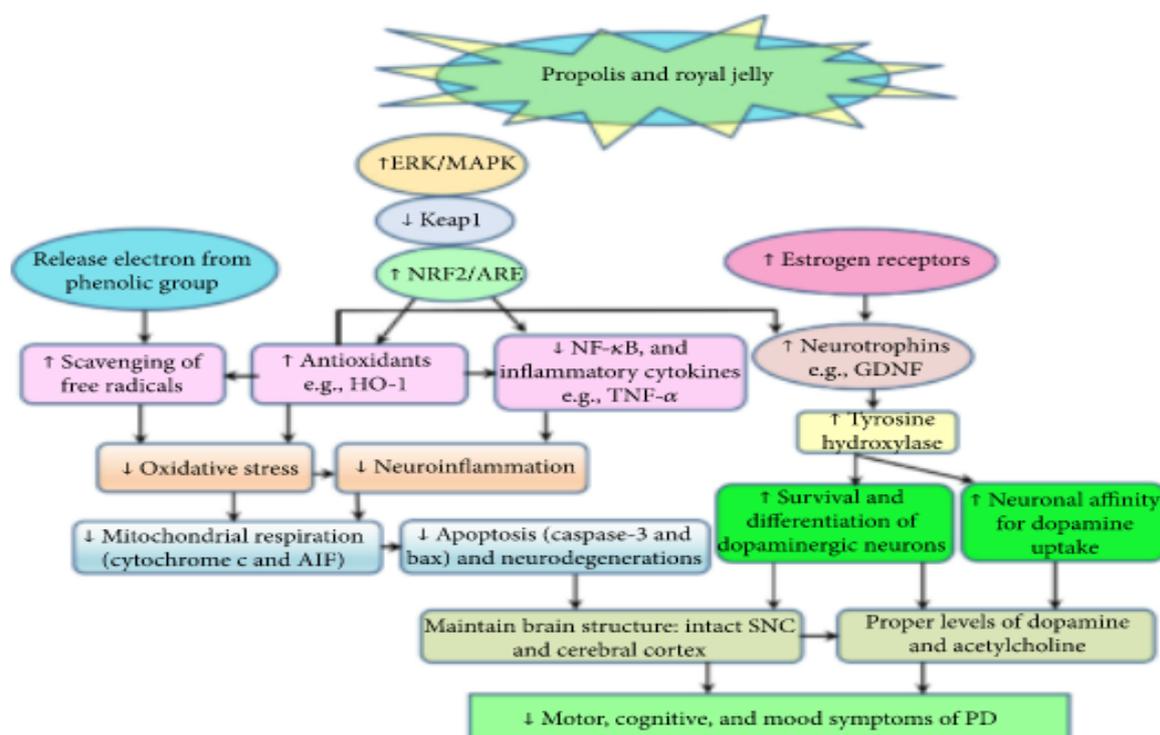


Fig15 : Mécanismes probables par les quels la propolis et la gelée royale atténuent les symptômes de la MP. (<https://www.hindawi.com/journals/omcl/2020/1727142/>)

Relativement peu d'études ont exploré le mécanisme par lequel la propolis et la gelée royale peuvent être bénéfiques pour la MP. **La figure 15** montre que la propolis et la gelée royale fonctionnent à travers une gamme de mécanismes interdépendants, qui sont détaillés dans cette section.

Les effets de la propolis et de ses flavonoïdes et de la gelée royale et de ses lipides sur la MP ont été examinés *in vivo* et *in vitro*. Les résultats indiquent que ces produits apicoles peuvent induire des améliorations structurelles et symptomatiques et réduire les dysfonctionnements comportementaux et histomorphométriques causés par la MP chez les rongeurs. À cet égard, un extrait aqueux de propolis (200 mg/kg/j/40 jours) a réduit la neurodégénérescence dopaminergique et la dégénérescence des fibres striatales induites par le 6-Hydroxydopamine ainsi que le maintien du poids corporel et l'amélioration des fonctions cardiaques et autonomes (**V. C Gonçalves *et al.*, 2020**).

Pourtant, selon les connaissances actuelles, le composant lipidique RJ pourrait être le candidat le plus probable - le HPO-DAEE a amélioré le stress oxydatif dans les neurones traités avec le 6-Hydroxydopamine (**Y Inoue *et al.*, 2018**).

Les adversités neuronales telles que le stress oxydatif chronique, la neuroinflammation et l'excitotoxicité sont les principaux contributeurs à la neurotoxicité progressive et à la

neurodégénérescence. Les neurotrophines sont des composés essentiels à la survie de classes de phénotypes neurochimiques spécifiques de neurones(ATR Goes *et al.*, 2018).

une seule étude a examiné l'effet des produits apicoles sur la production de neurotrophines. La chryisine a augmenté l'expression du BDNF, du facteur de croissance nerveuse (NGF) et du GDNF chez les souris 6-OHDA-PD (A T R Goes *et al.*, 2018).

L'identification des sujets cibles pour les ECR utilisant les produits de la ruche pour prévenir les pathologies sous-jacentes à la MP est d'une importance cruciale. Étant donné que les symptômes gastro-intestinaux, en particulier la constipation, surviennent chez 80 % des patients parkinsoniens bien avant l'apparition des symptômes moteurs, le traitement précoce des personnes souffrant de constipation chronique peut représenter une modalité préventive de la MP qui mérite d'être étudiée dans de futurs ECR (P. Perez-Pardo *et al.*, 2017).

PARTIE EXPERIMENTAL

MATERIELS ET METHODES

Population d'étude et méthodes de travail :

1. Population étudiée :

Nous avons réalisé une étude épidémiologique sur 300 sujets parkinsonien répartie en 166 hommes et 134 femmes recrutés entre février 2017 et avril 2022 sur une période de 5 ans, au sein du cabinet médical du Dr. Chahrazed Belabid médecin en neurologie où nous avons eu accès aux dossiers médicaux des patients dans le but d'identifier les sous types et les agents qui pourraient conférer une protection contre la maladie

Nous avons aussi réalisé une étude génétique de 101 échantillons, qui a été menée au niveau du laboratoire CancerLab, faculté de médecine de Tlemcen et dans le cabinet médical du Dr. Chahrazed Belabid. Cette étude de type cas-témoins a été réalisée sur un échantillon constitué de 50 cas répartie en 40,59% de femmes et de 59,40% d'hommes ainsi de 51 témoins répartie en 43,13% de femmes et 56,86% d'hommes

Nous avons effectué une étude apithérapeutique sur 60 sujets parkinsonien dans la phase ON, qui consiste à soigner avec les produits de la ruche en utilisant les propriétés des produits des abeilles et cela en utilisant les produits récoltés, transformés ou sécrétés par l'abeille : le miel, la propolis, le pollen, la gelée royale

2. Prélèvement et préparation des échantillons :

Les prélèvements ont été réalisés avec le consentement éclairé des patients parkinsonien et de leur tuteur légal, le sang prélevé au niveau de la veine du pli du coude, a été ensuite collecté dans des tubes EDTA.

Le tube EDTA contient un anticoagulant : Ethylène Diamine Tétra-Acétique). Il possède un bouchon violet, permet à l'ADN de rester intact et de ne pas se dégrader cela nous a permis de constituer une banque d'ADN en but de réaliser les analyses de biologie moléculaire.

3. Extraction d'ADN selon deux méthodes :

Notre banque d'ADN a été constituée après extraction d'ADN, qui selon le volume initial du sang a été réalisée en utilisant les deux méthodes :

- La méthode salting out (NaCl) (Voir annexe).
- La méthode utilisant le Kit Wiragen. (Voir annexe).

4. Préparation des solutions d'extraction d'ADN :

(Voir annexe).

5. Dosage de l'ADN :

Le dosage de l'ADN est effectué par la mesure de la densité optique par spectrophotométrie d'un aliquote dilué au 1/100 (20 μ l d'ADN + 1980 μ l d'eau distillée stérile). Sachant que l'ADN a un spectre d'absorption en U.V maximum à 260 nm, Ce spectre d'absorption est proportionnel à la concentration de l'ADN 1 unité DO 260 *facteur de dilution*50ng.

Une première lecture à une longueur d'onde de 260nm nous permet d'estimer la densité optique des acides nucléiques. Une seconde lecture est effectuée à une longueur d'onde de 280nm afin de déterminer une éventuelle contamination par les protéines. Pour avoir un critère de pureté indicatif, Pour identifier la pureté de l'ADN le rapport de DO260nm/280nm est établi. Il doit être compris entre 1.5 et 2. -Une valeur inférieure à 1.5 témoigne d'une contamination par les protéines.

-Une valeur supérieure à 2 d'une contamination par les sels. Une unité de DO à 260 nm correspond à une concentration d'ADN double brin à 50 μ g/ml d'ADN.

6. Caractérisation du polymorphisme I/D du gène de l'ACE,

La caractérisation du polymorphisme I/D du gène de l'ACE a été réalisée par simple amplification de l'intron 16 suivie d'une électrophorèse sur un gel d'agarose.

7. Le mix réactionnel :

L'amplification du gène de l'ACE est effectuée dans un mélange réactionnel de 25 μ l contenant 120ng d'ADN, 1U de taq polymérase (Invitrogèn) dans 2.5 μ l de son tampon de réaction 1X additionné de 1.5mM de MgCl₂, de 7.8 μ M du mélange des dNTP (dATP,dCTP,dGTP,dTTP),075 μ M de chacune des amorces sens et anti-sens. Le mélange réactionnel est ajusté avec l'H₂O en quantité suffisante pour 25 μ l.

7.1 Les amorces :

L'amplification à été réalisé par des amorces qui encadrent la région contenant le polymorphisme I/D de l'ACE, Les amorces utilisées ont été fournies par la firme clinisciences

7.2 Les cycles d'amplification :

La première phase (se réalise en un seul cycle) :

- Une étape de dénaturation à 95°C pendant 5 min
- Une étape d'hybridation à 58°C Pendant 1 min
- Une étape d'élongation à 72°C pendant 2 min et 30 secondes

La deuxième phase : répéter en 35 cycles, Chaque cycle contient les étapes suivantes :

- Une étape de dénaturation à 95°C pendant 1 min
- Une étape d'hybridation à 58°C Pendant 1 min

- Une étape d'élongation à 72°C pendant 10 min



Fig 16 : l'appareil de la PCR (thermocycleur).(photo originale)

8. Test d'amplification :

- Les amplimères du gène de l'ACE sont testés par une électrophorèse sur gel d'agarose à 3%, La Migration est réalisée à 90 Volts pendant 30 minutes

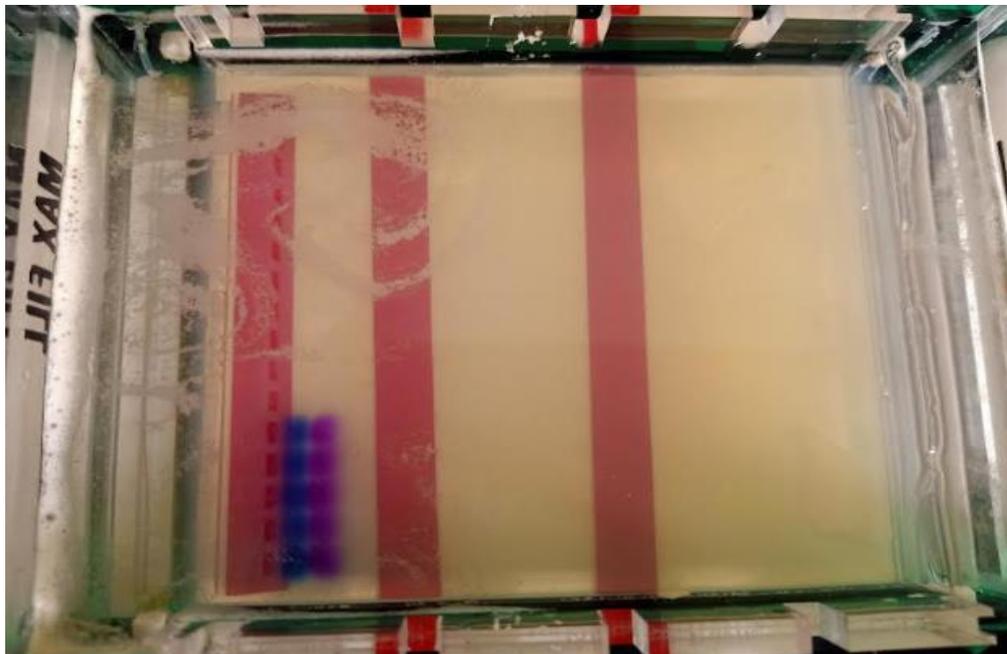


Fig 17 :Electrophorèse sur gel d'agarose (photo originale)

La taille des bandes attendues est de 490 pb dans le cas de l'insertion et 190 pb dans le cas de délétion, Ce qui nous permet d'identifier les trois génotypes : II, ID, DD

RESULTATS

1. Résultat de l'étude statistique descriptive :

1.1 Répartition selon le sexe :

Parmi nos 300 patients parkinsoniens, nous comptons 134 femmes contre 166 hommes. Il y'a donc une légère prédominance masculine, démontrée dans la figure 18, avec un sex-ratio de 1,2

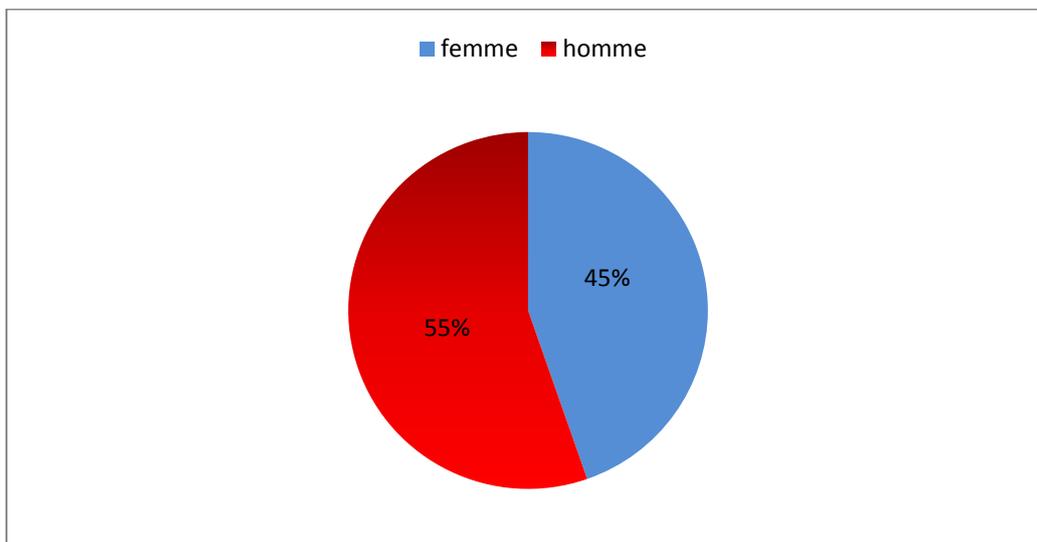


Fig 18 :Répartition des patients selon le sexe.

1.2 Selon l'âge de consultation :

L'analyse descriptive des cas de maladie de Parkinson retrouvait un âge moyen des de 70,25 ± 9,94 ans avec un minimum d'âge de 20 ans et un maximum de 86 ans.

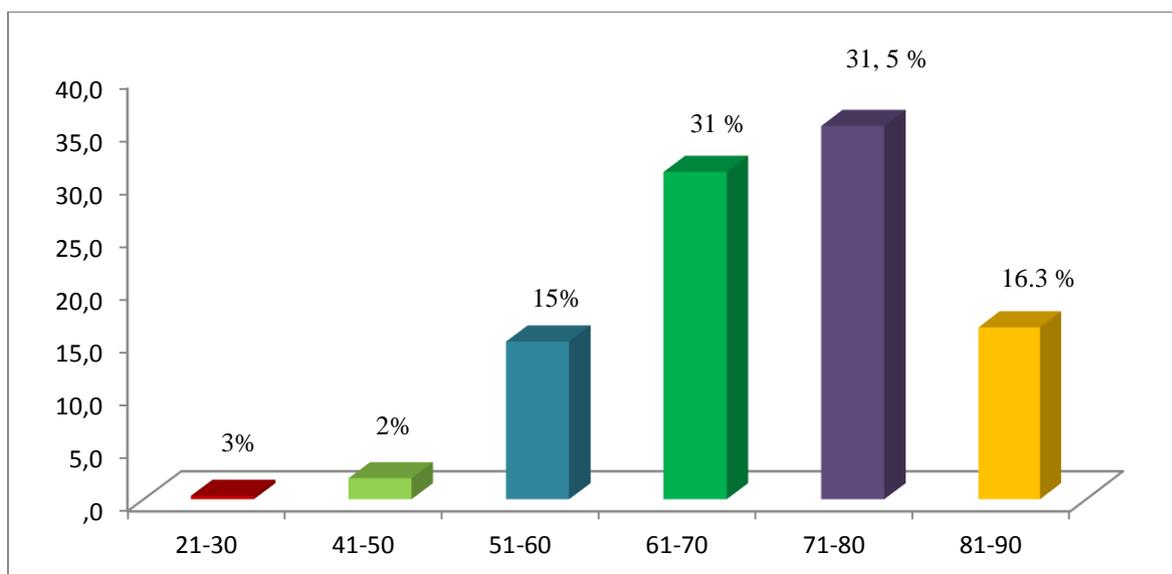


Fig19 :Répartition des patients selon l'âge de consultation.

1.3 Selon l'âge du début de la maladie :

Nous avons choisi de répartir notre échantillon de 300 patients sur trois catégories d'âge de 20 ans plus un intervalle ouvert supérieur à 81 ans. Le plus jeune âge étant de 20 ans et le plus avancé allant jusqu'à 85 ans.

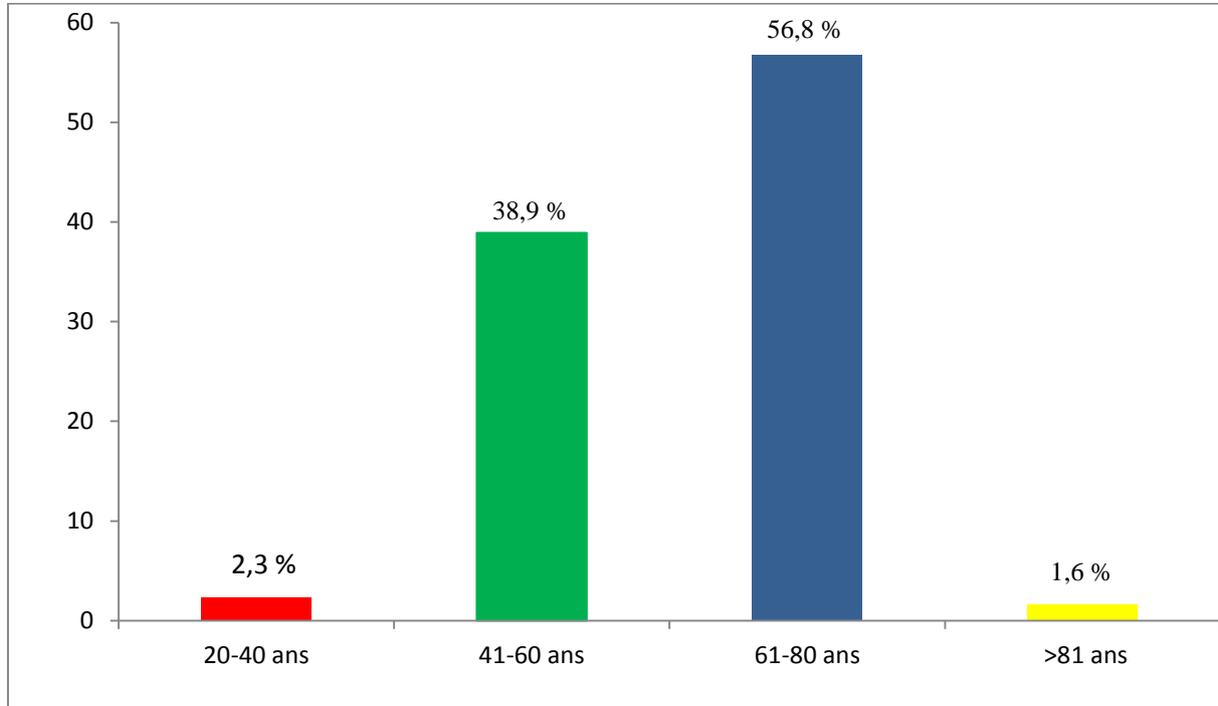


Fig 20 : Répartition des patients selon l'âge du début de la maladie.

1.4 Selon la commune :

Nous constatons que la majorité de nos patient résident à Tlemcen et cela de 64%

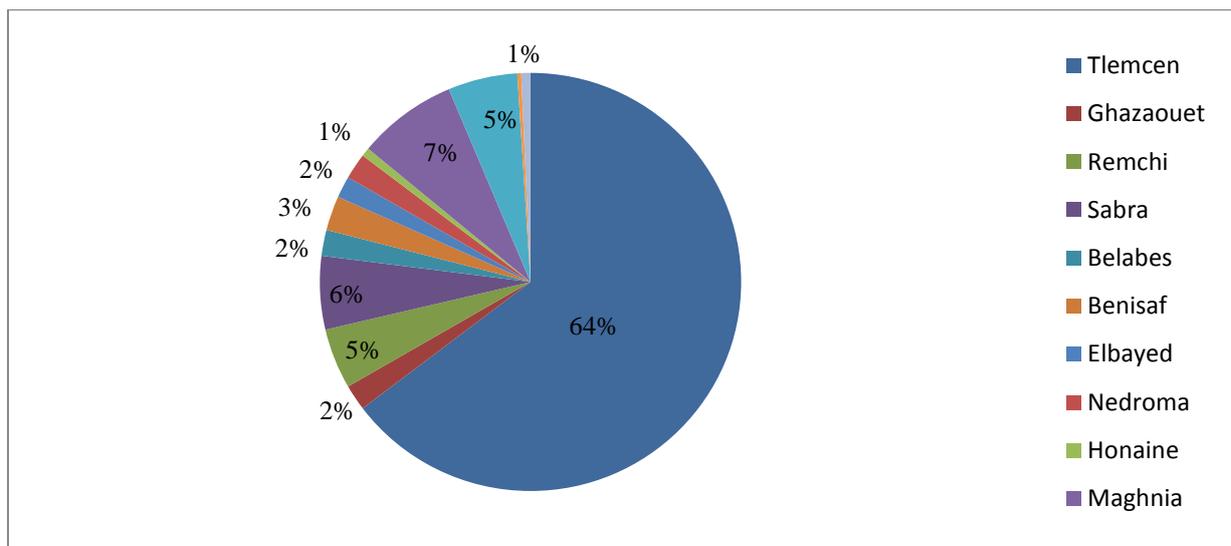


Fig 21 : Répartition des patients selon la commune.

1.5 Selon leurs statu marital :

La majorité de nos patients sont mariée et cela de 71,3%

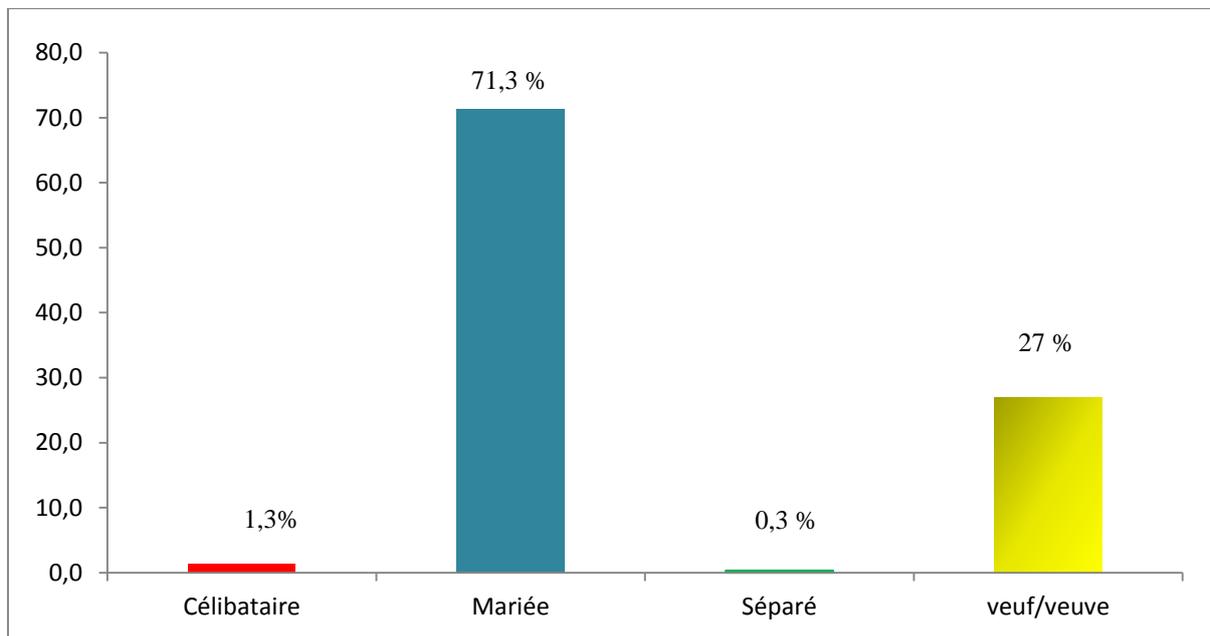


Fig 22 : Répartition des patients Selon le statu marital.

1.6 Selon leurs savoir lire et écrire :

La plus part présentait un faible niveau intellectuelle dans 54% d'eux ne savait ni lire ni écrire.

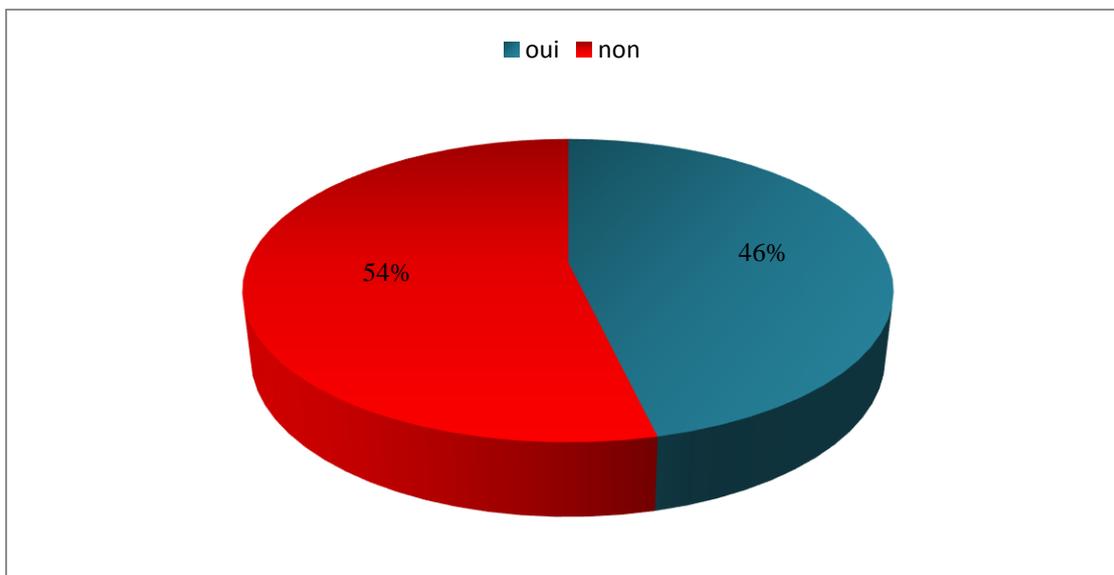


Fig 23 : Répartition des patients selon leurs savoir lire et écrire.

1.7 Selon les antécédents personnels :

La (figure25) indique qu'une proportion importante de nos patients est atteint d'hypertension artérielle et de diabète

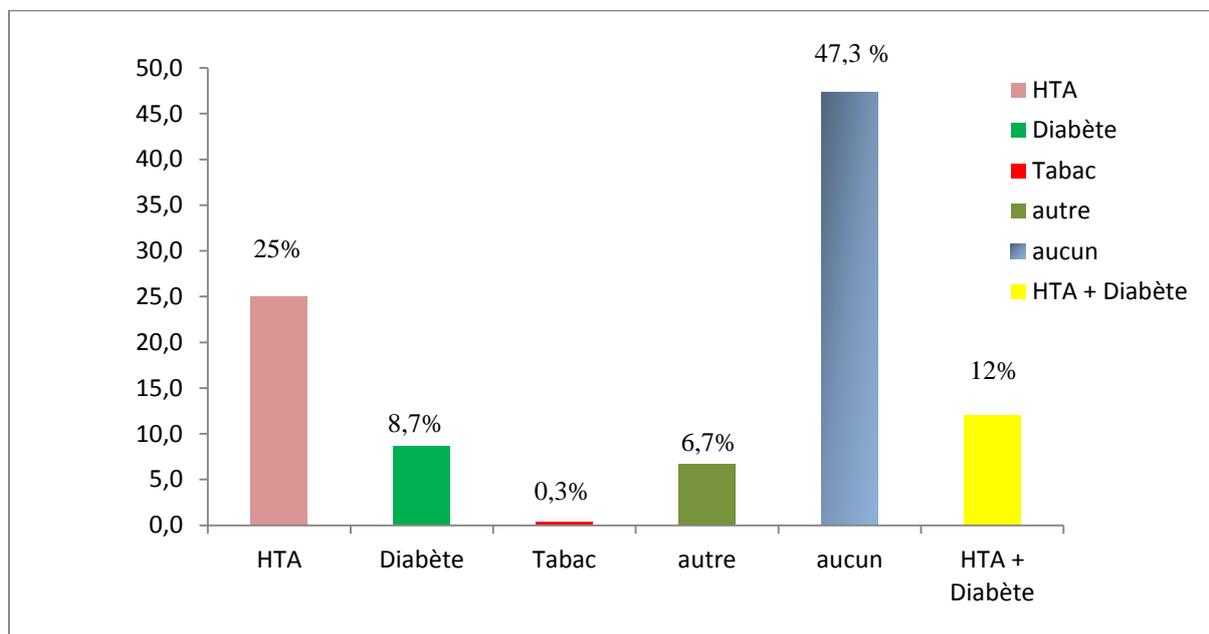


Fig 24 : Répartition des patients selon les antécédents personnels

1.8 Selon les antécédents familiaux :

Tableau 5 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux.

Cas similairesFamiliale	Effectif	Pourcentage
Oui	23	7,7%
Non	227	92,3%
Total	300	100%

Le tableau ci-dessus montre que 7% de l'ensemble de notre population, possèdent au moins un membre de leur famille atteint de MP, soit 23 patients sur 300. Les antécédents peuvent être des parents de premier, deuxième et troisième degré. Les patients avec une histoire familiale en général, possèdent deux ou trois membres de la famille avec une atteinte similaire.

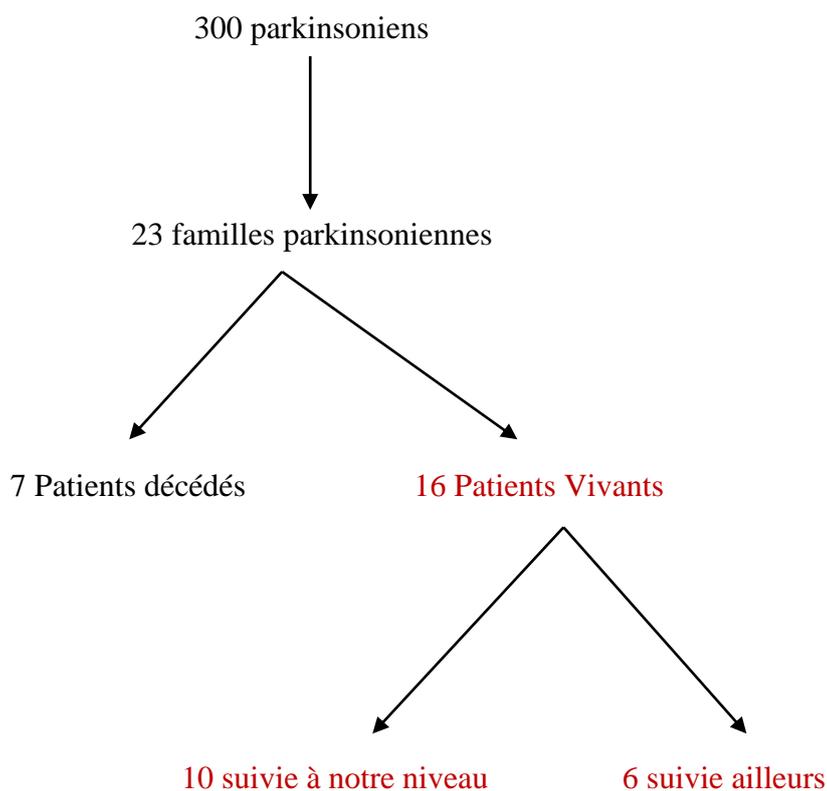


Fig 25 : Caractéristiques des cas similaires familiales

1.9 Selon la profession :

La figure 27 montres que la majorité de nos patients n’exerçait aucune profession tandis que la plupart d’entre eux était soient des fermiers, des fonctionnaires, maçon....)

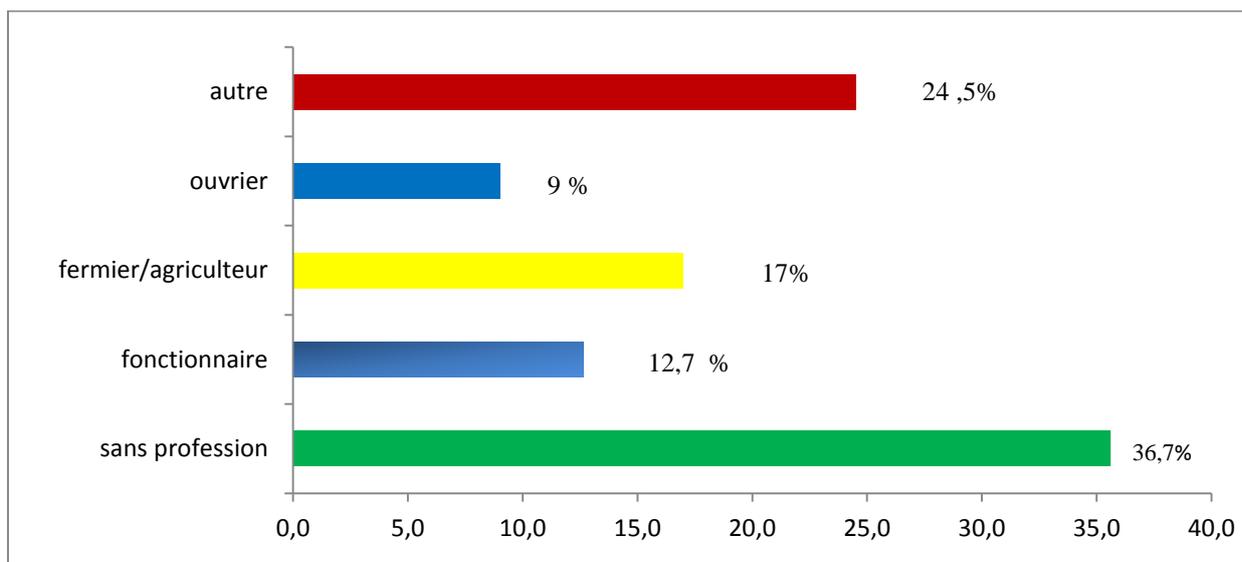


Fig 26 : Répartition des patients selon la profession

1.10. Selon les facteurs de risque :

Afin d'établir un lien entre différents aspects et la maladie de Parkinson, nous avons analysé les différents facteurs qui peuvent influencer le développement de cette dernière dans une proportion importantes des cas été influencée par les pesticides , l'environnement et 21,3% des cas représenté des facteurs cardiovasculaires.

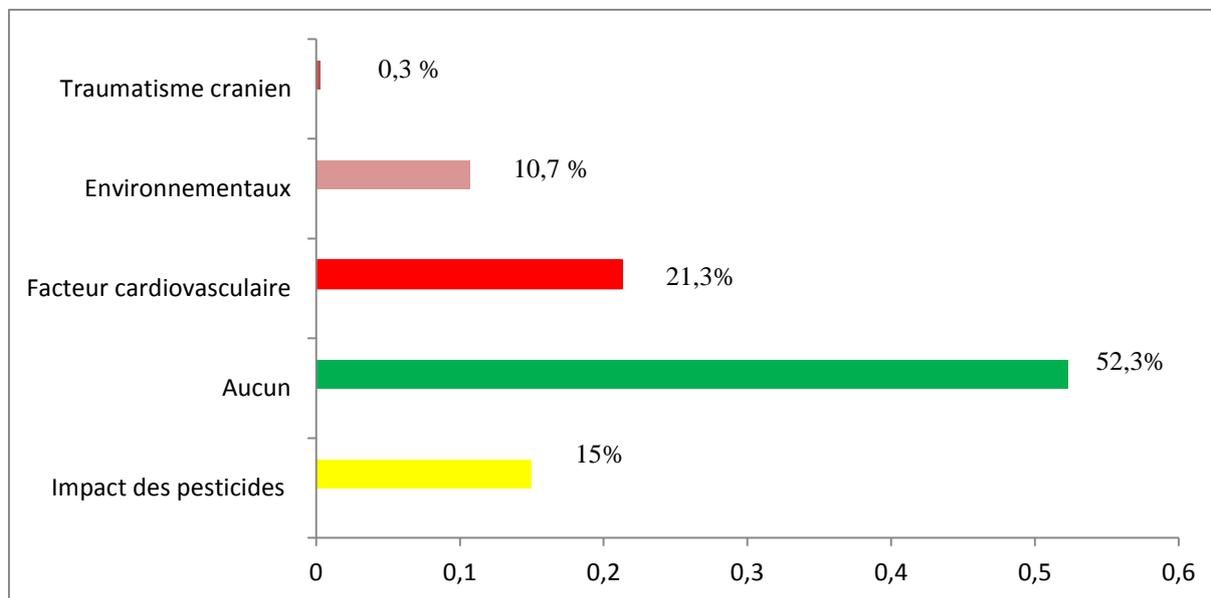


Fig 27 :Répartition des patients selon les facteurs de risque

1.11 Selon les signes moteurs :

Nous avons pu constater en analysant les dossiers de nos patients, qu'ils présentent jusqu'à 2 signes moteurs ou plus dont les fréquents : tremblement+akinésie (31,3%) , tremblement+rigidité (20,7 %) , rigidité + akinésie (13,7 %), Tremblement (13,3%).

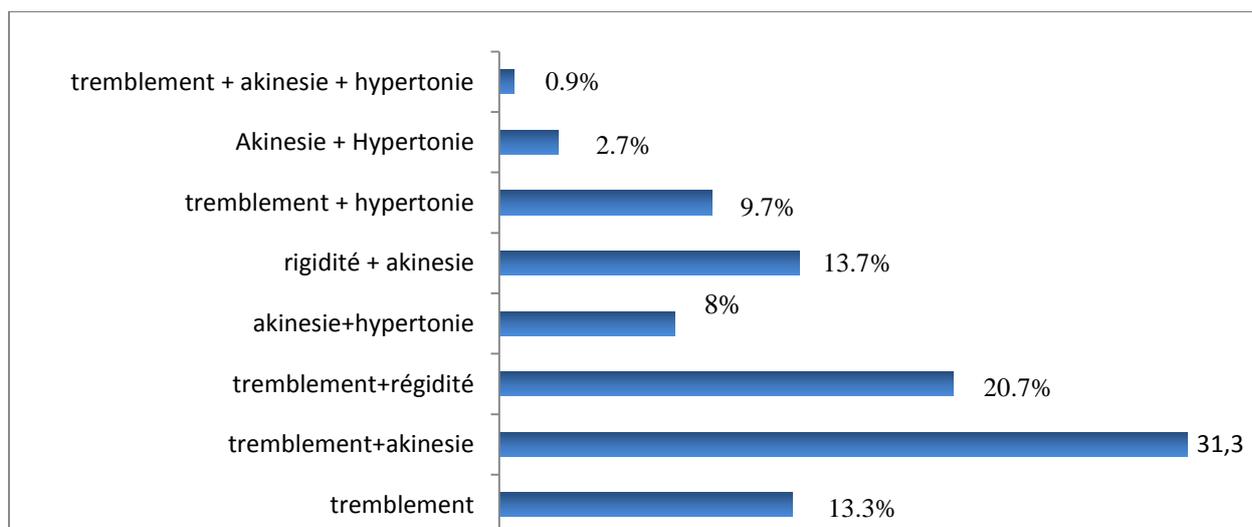


Fig 28 :Répartition des patients selon les signes moteurs

1.12 Selon les signes non moteurs :

Après l'analyse des signes moteurs, nous avons traité les données des patients selon les signes non moteurs on à constaté que la totalité avaient difficulté a réaliser des mouvements, perte des gestes du quotidien et la majorité présente des troubles psychologiques dont 95,7 % avaient tristesse , anxiété inquiétude ,peur et 80 % présentent l'insomnie

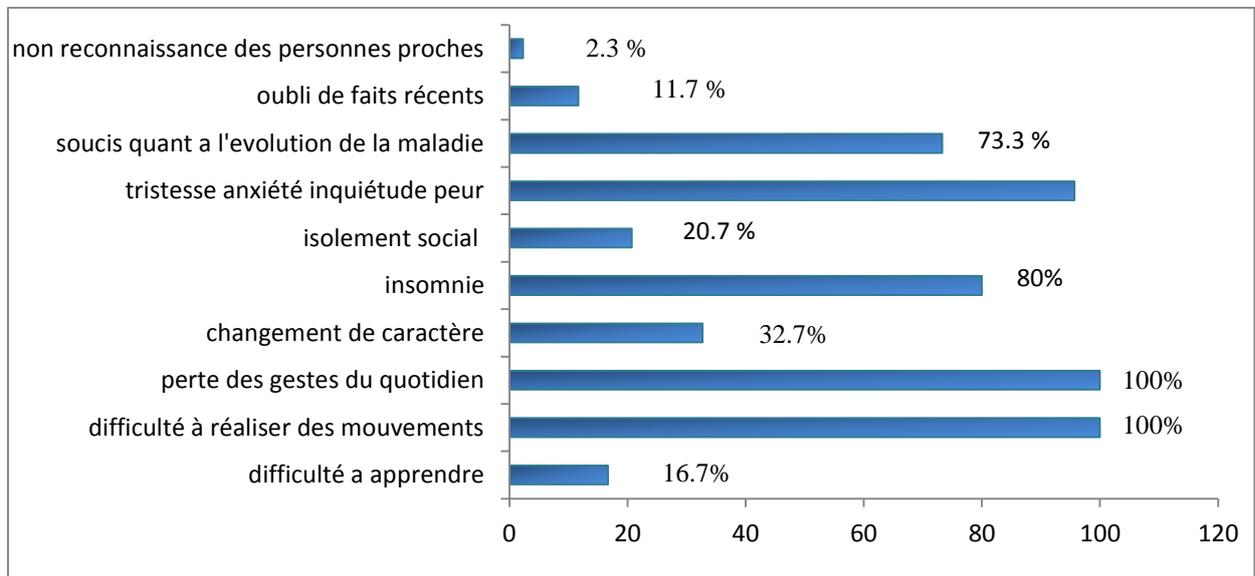


Fig 29 :Répartition des patients selon les signes non moteurs

1.13 Selon les testes neuropsychologiques :

Dans cette étude observationnelle multicentrique, transversale, nous avons effectué des tests neuropsychologiques sur nos 300 parkinsoniens avec MMSE L'évaluation comprenait des tests de cognition globale, de fonction exécutive, de langage, de mémoire

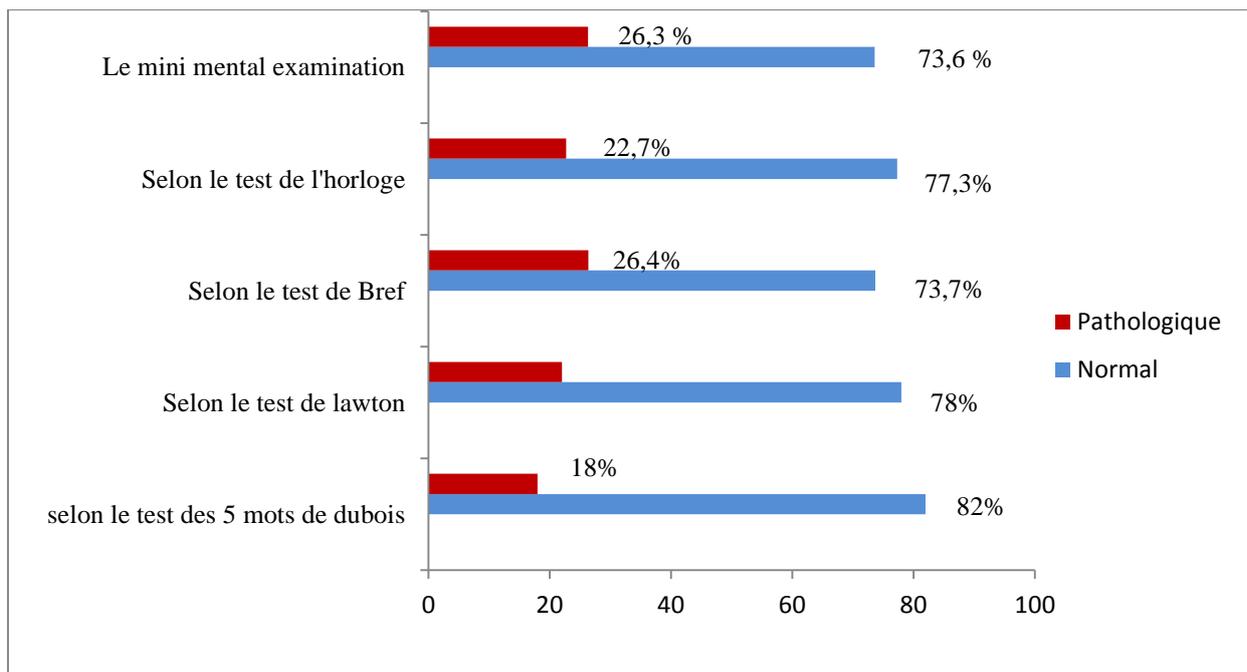


Fig 30 :Répartition des patients selon lestestes neuropsychologiques.

1.14. Selon le traitement :

La totalité des patients, sont sous L-dopa est cela en association avec d'autres médicaments. Selon les médicaments pris par nos patients, notre population parkinsonienne a été classée en : ceux suivant une dopathérapie, et ceux traités par des anticholinergiques, par des agonistes dopaminergiques en association avec la dopathérapie, l'association de L-dopa avec keprnirol arrive en tête du classement cela de 34,3 %.

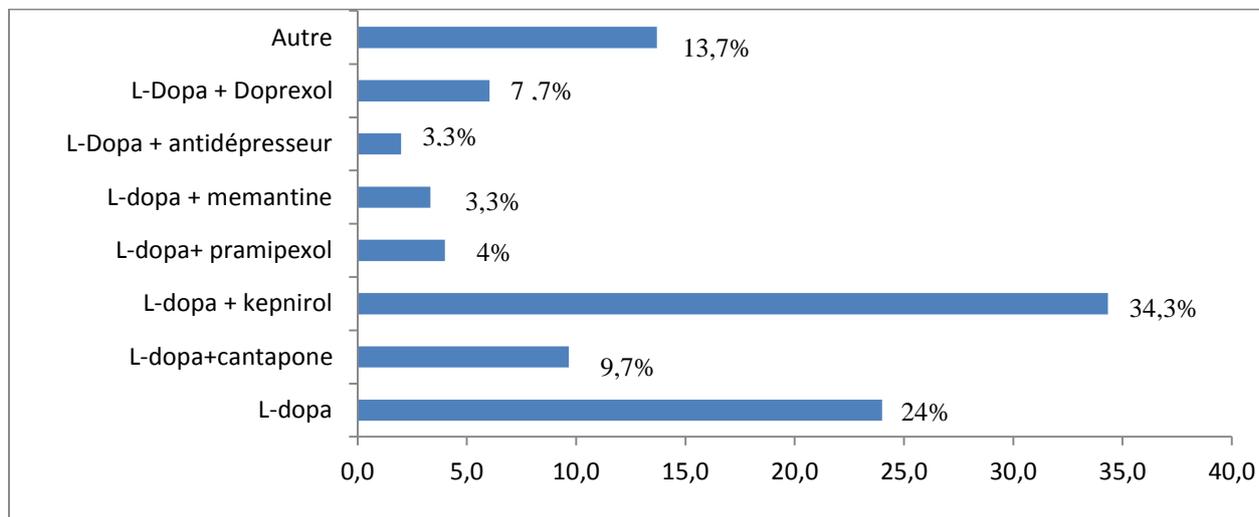


Fig 31 : Répartition selon le traitement

1.15. Selon l'évolution après le traitement :

La majorité de nos patients présentait une bonne évolution cela de 61,7%

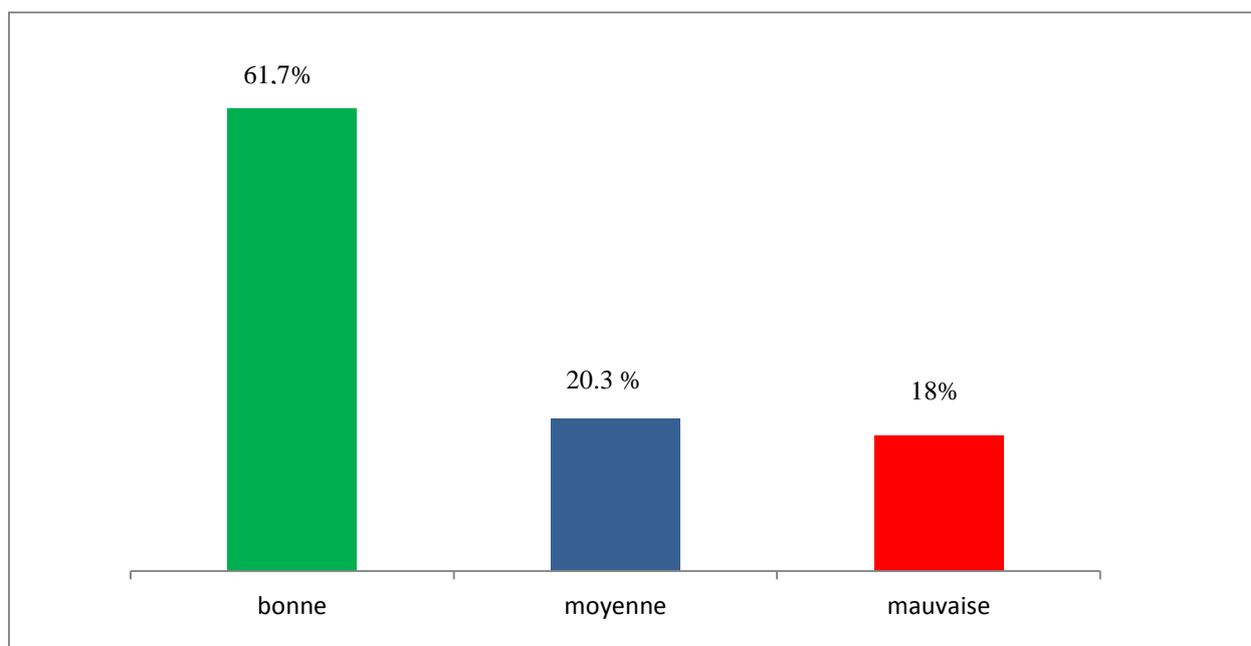


Fig 32 : Répartition Selon l'évolution après le traitement

2. Résultat analytique de l'étude cas-témoin :

2.1 Dosage et détermination de la concentration de l'ADN :

Le dosage par spectrophotométrie à des longueurs d'ondes de 260nm et 280nm, nous a permis d'établir les rapports DO260/280 de tous les échantillons, ces rapports varient entre 1,42 et 2,75. Quant aux concentrations, elles varient entre 100 et 510 ng/µl.

2.2 Descriptif biométrique de la population :

Notre population d'étude a une moyenne d'âge de 65.42 ± 8.83 , celle des patients atteints de la maladie de parkinson ($67,82 \pm 7,98$) est significativement ($p=0,006$) élevée que la moyenne d'âge des témoins ($63,06 \pm 9,05$). Concernant le sexe, le pourcentage des hommes (59,40%) est plus élevé que celui des femmes (40,59%). Les hommes malades (62%) et non malades (56,86%) sont majoritaires par rapport aux femmes atteintes de la maladie de parkinson (38%) et non atteintes (43,13%) avec une p-value égale à 0,599. le ratio H/F est de 1,63 chez les cas et de 1,31 chez les témoins, ces résultats sont présentés en détails dans le **Tableau 5**.

Tableau 5 : Les variables biométriques de la population d'étude.

Variables biométrique		Population Totale (N=101)	Cas (N=50)	Témoin (N=51)	P-value
Age		65.42±8.83	67,82 ± 7,98	63 ,06 ± 9 ,05	0 ,006
Sexe	Hommes N (%)	60 (59,40 %)	31 (62%)	29 (56 ,86%)	0 ,599
	Femmes N (%)	41 (40,59%)	19 (38%)	22 (43 ,13%)	

Tableau 6 : Résultats de l'étude du modèle de a régression logistique des paramètres sociodémographiques.

Prédicteur	Coefficients	Z (wald)	P-value	OR	IC à 95%
Age	0,0657361	2,59	0,01	1,07	1,02-1,12
Sexe	0,03321	0,08	0,938	1,03	0,45-2,38

Le tableau ci-dessus montre que l'âge est significativement associé à la maladie de Parkinson, une augmentation d'une année dans l'âge après 60 ans augmente de 7% le risque de la maladie de Parkinson (OR=1,07; IC 95%=1,02-1,12; p=0,01). Par contre le sexe n'est pas associé à la maladie de Parkinson (OR=1,03; IC 95%=0,45-2,38; p=0,938

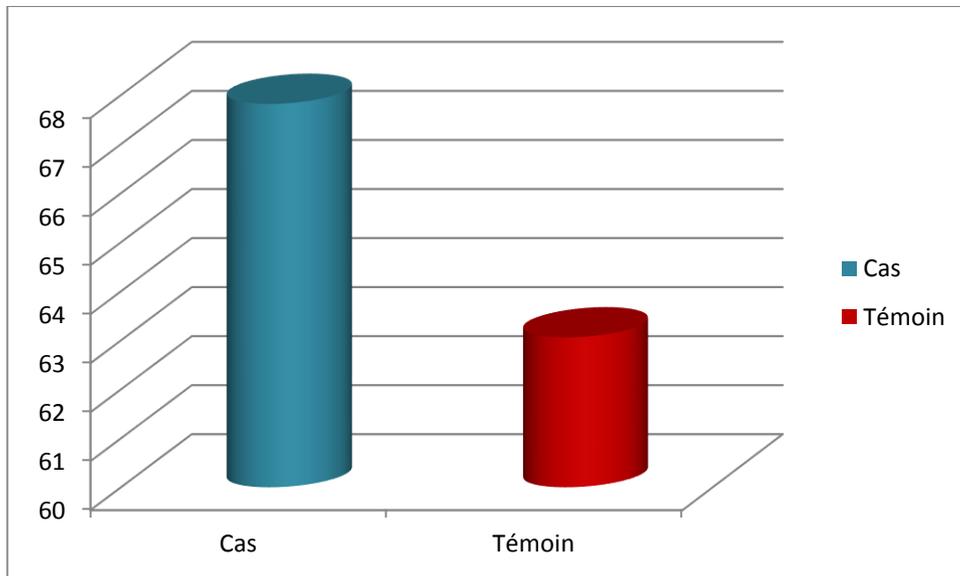


Fig 33 : Répartition des cas et des témoins selon

2.3 Résultats de la PCR :

Nous avons malheureusement pas obtenue de résultat cela est du aux difficultés rencontrée l'ors de la mise au point des paramètre de la PCR Et à la limite dans le temps réservé à la réalisation de la partie pratique

3. Résultat de l'étude apithérapeutique :

3.1 Avant l'apithérapie :

Tableau 7: Résultats de l'étude avant le traitement apithérapeutique

Paramètres		Mauvaise evolution	Moyenne evolution	Khi-deux	DDL	P value
Age	<60 ans	Valeur observée = 6	Vo= 6	1,320	3	0,725
	61-70	Vo = 10	21			
	71-80	4	5			
	81-90	3	5			
Sexe	Homme	10	22	1,455	1	0,228
	Femme	13	15			
Statut marital	Marié(e)	18	32	0,691	1	0,406
	Veuf(ve)	5	5			
Profession	Avec profession	10	21	1,001	1	0,317
	Sans profession	13	16			

Avant l'apithérapie, l'évolution de la MP est indépendante des tranches d'âge, du sexe, du statut marital, et de la profession avec des valeurs de p- value supérieure à 0,05.

3.1.1 Selon l'évolution avec le traitement d'origine :

Nous avons inclus seulement les patients qui représentent une moyenne et mauvaise évolution selon la figure 35

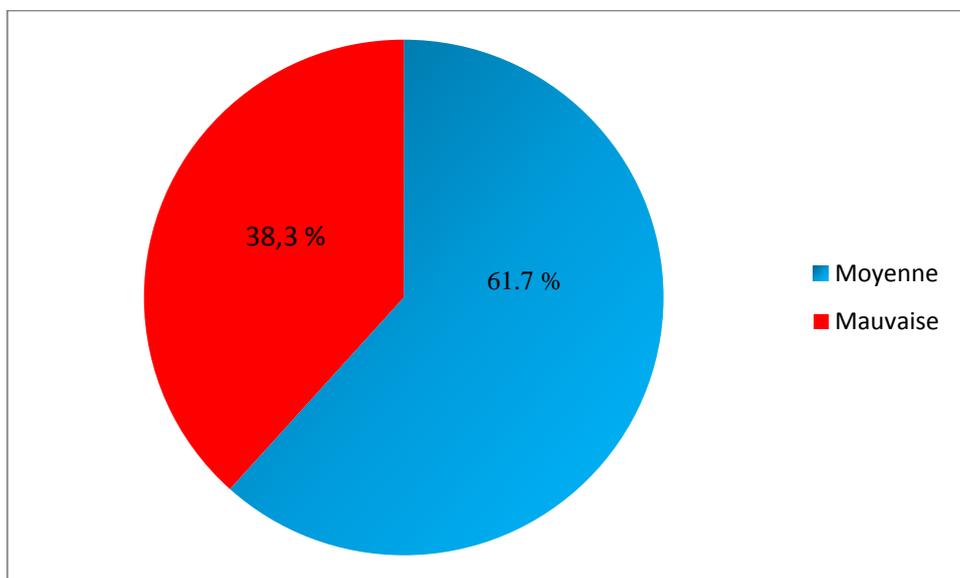


Fig 34 : Répartition des Patients selon l'évolution avec le traitement d'origine.

3.1.2 Selon l'évolution des symptômes les plus préoccupant avec le traitement d'origine :

La majorité leurs symptômes ont diminué moyennement tandis que la minorité qui représentait généralement une évolution mauvaise ont légèrement diminué selon la figure 36

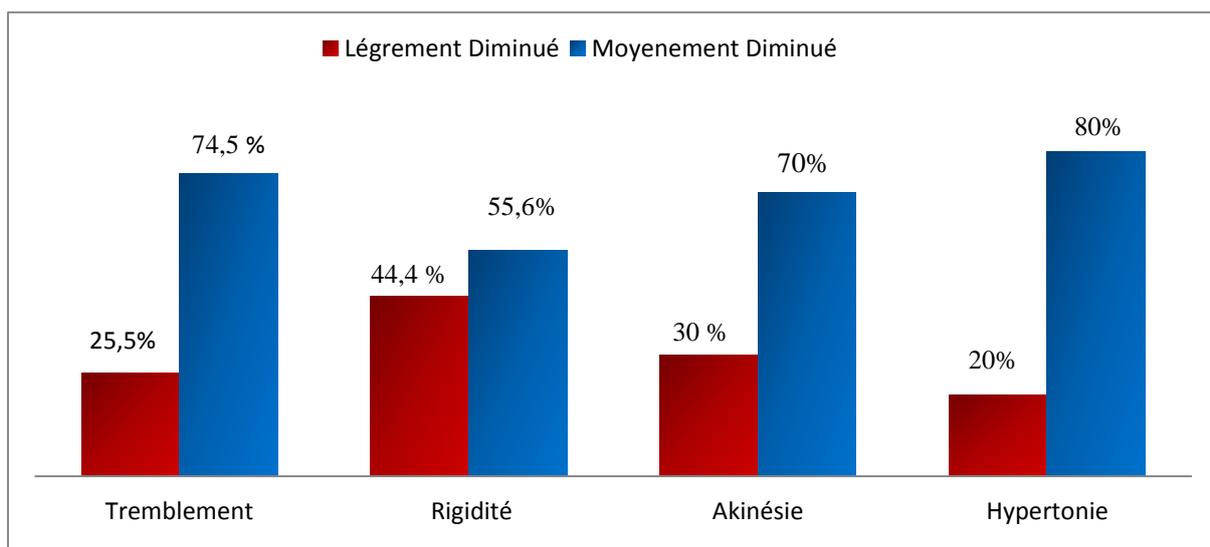


Fig 35 : L'évolution des symptômes les plus préoccupants avec le traitement d'origine.

3.1 Après l'apithérapie :

Tableau 8 : Résultats de l'étude après le traitement apithérapeutique

Paramètres		Mauvaise	Moyenne	Bonne	Khi-deux	DDL	P value
Age	<60 ans	1	0	11	2,168	6	0,904
	61-70	3	5	23			
	71-80	1	1	7			
	81-90	2	0	6			
Sexe	Homme	3	3	26	0,410	2	0,815
	Femme	4	3	21			
Statut marital	Marié(e)	6	4	40	1,335	2	0,513
	Veuf(ve)	1	2	7			
Profession	Avec profession	5	3	23	1,242	2	0,537
	Sans profession	2	3	24			

Le même résultat est obtenu après l'apithérapie, aucune association entre l'évolution de la maladie de Parkinson et les tranches d'âge ($p=0,904$), le sexe ($p=0,815$), le statut marital ($p=0,513$), et la profession ($p=0,537$) est observée.

3.1.3 Selon le respect de la recette apithérapeutique :

Selon la fig 36 , Nous constatons que 86,7 % de nos patients ont respecter la recette tandis que 13,3% des patients ne l'on pas suivie correctement.

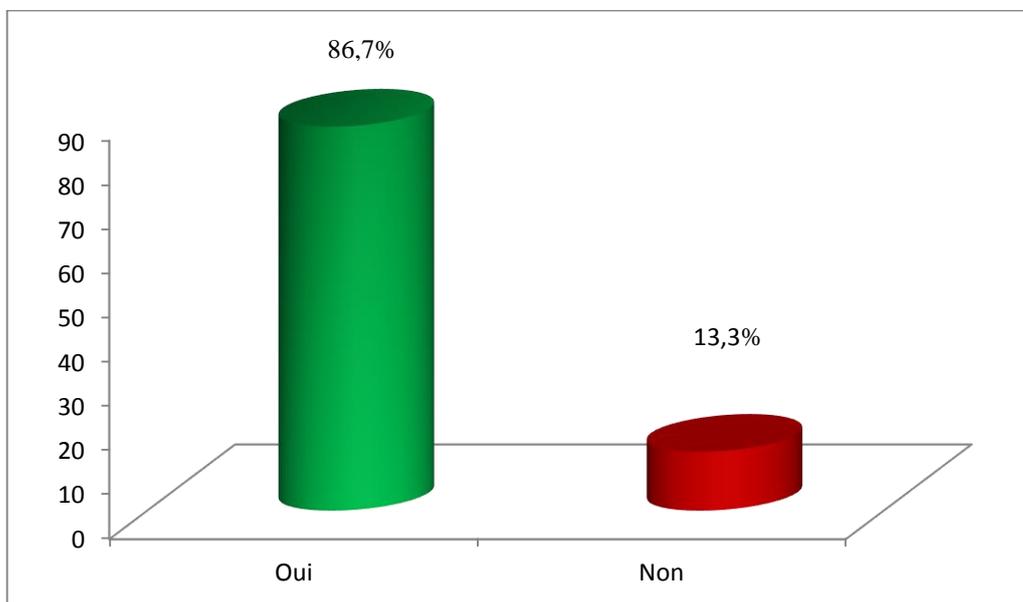


Fig 36 : Répartition des patients selon le respect de la recette

3.1.4 Selon l'association avec le traitement d'origine :

La majorité de nos patients qui ont accepter d'arrêter le traitement l'on repris en fur et en mesure des jours et des mois tandis qu'une partie d'entre eux ont diminué le traitement .

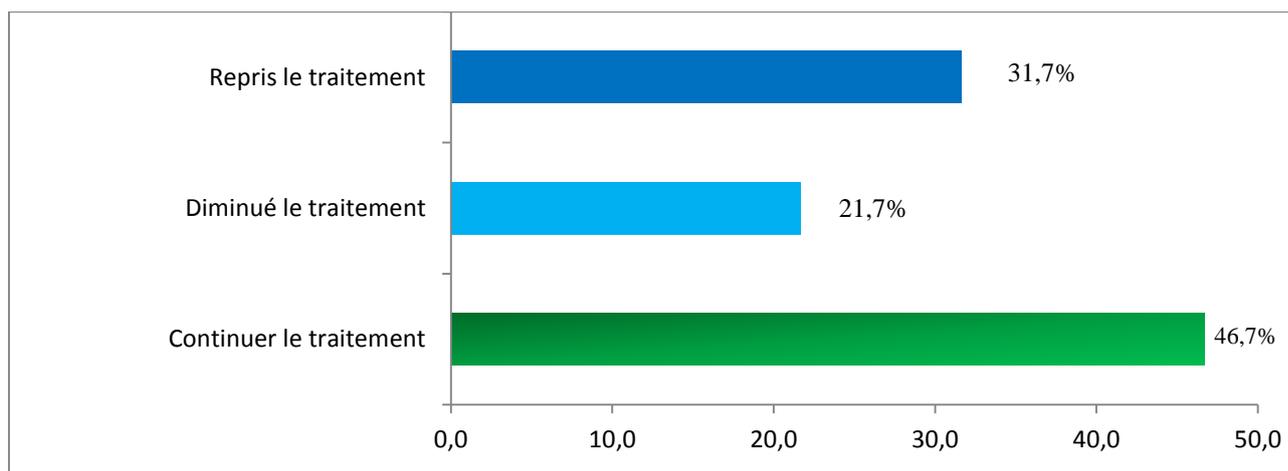


Fig 37 :Selon l'association avec le traitement d'origine

3.2.1 Selon l'évolution avec le traitement d'origine et apithérapeutique :

Avec l'association du traitement apithérapeutique nous constatons une bonne évolution et cela dans 78,3% des cas

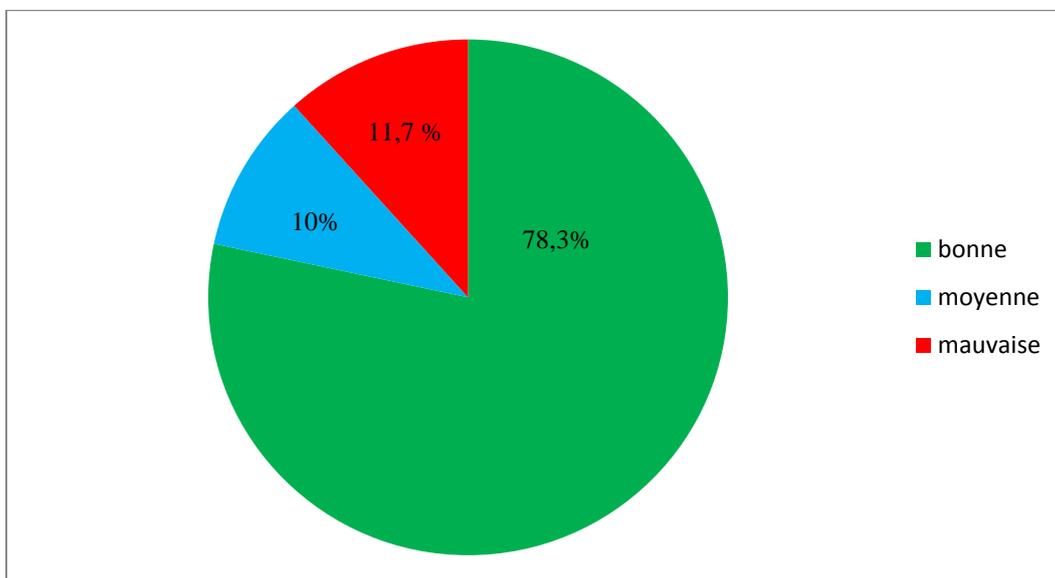


Fig 38 : l'évolution avec le traitement d'origine et apithérapeutique

3.2.2 Selon l'évolution des symptômes les plus préoccupant avec le traitement d'origine et apithérapeutique :

La majorité des symptômes ont bien diminué avec l'association du traitement apithérapeutique et le traitement de base.

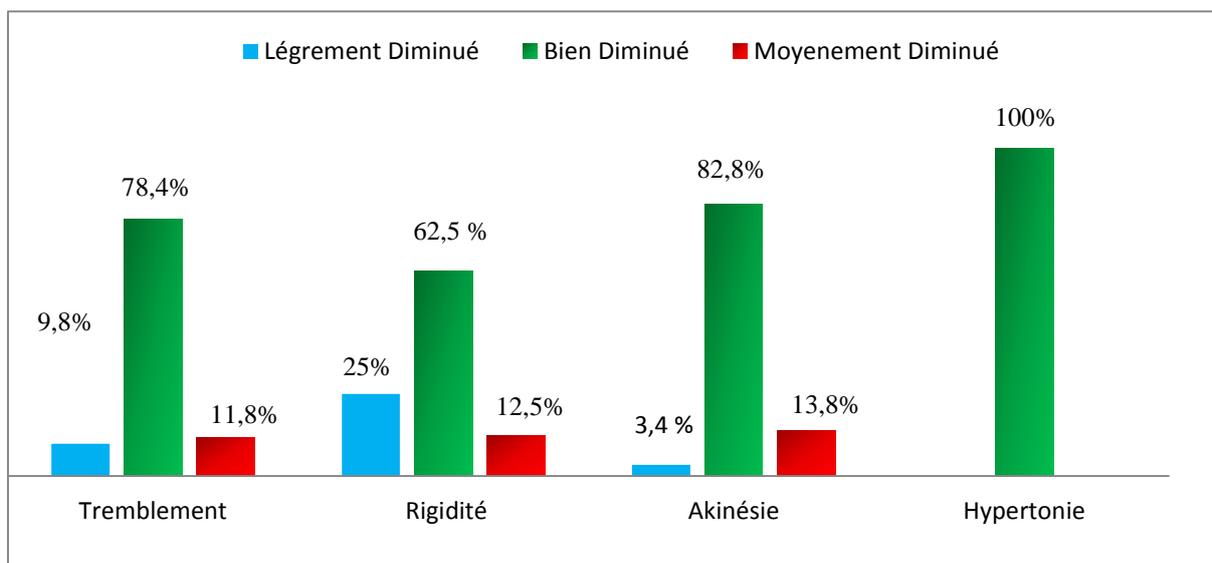


Fig 39 : l'évolution des symptômes les plus préoccupants avec le traitement d'origine et apithérapeutique

3.2.3 Le niveau de soulagement des patients au cours des 6 mois de traitement apithérapeutique :

Nous remarquons que les patients au fur et à mesure des mois commence à se soulager cela suite à l'amélioration des symptômes moteurs qui se traduit en une stabilisation de 18/20 cela sur la majorité des cas durant le 6 mois

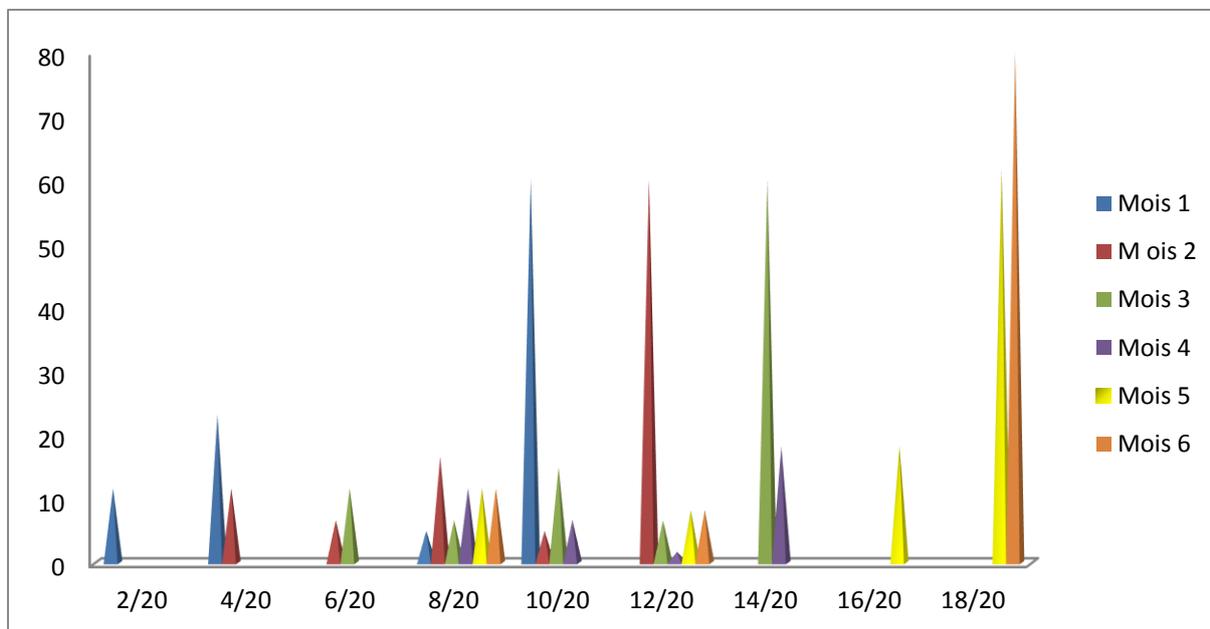


Fig 40 :Le niveau de soulagement des patients au cours des 6 mois de traitement apithérapeutique

DISCUSSION

1. Discussion du premier et deuxième volet :

Notre étude épidémiologique qui à été réalisée sur 300 cas et notre étude de type cas-témoins, à été réalisée sur un échantillon de 50 cas et 51 témoins, dans ces études nous nous sommes permis d'explorer les aspects épidémiologiques et génétiques de la maladie de parkinson . A notre connaissance, cette étude est la première de ce genre à Tlemcen (Algérie). Notre recherche a été menée au niveau du cabinet médical du Dr. Chahrazed Belabid et les analyses des données ont été réalisées au niveau du laboratoire Cancerlab

1.1 L'âge et le sexe :

Dans l'étude qui à concerné les 300 patients, Nous avons constaté que l'âge de début moyen pour cette population est de $70,25 \pm 9,24$ ans avec un sexe ratio de 1,2

Nos résultats indique qu'un début entre 61 et 80 ans survient dans 56,8 % des cas. Et de 41 à 60 ans est de 38,9 % rapportant que la maladie est rare avant 40 ans et débute plus rarement après 80 ans. Ce qui est analogue à notre deuxième volet , Ils sont comparables à ceux de (**Defebvre et al. 2015**) rapportent que la maladie est rare avant 40 ans et débute plus rarement après 80 ans.

Nos études ont montré que le sexe masculin est légèrement le plus touché par la pathologie, avec une fréquence de 55% dans notre premier premier volet Nos résultats sont cohérents avec la plupart des études montrant une dominance masculine , les rapports de masculinité avec un sexe ratio variaient de 1,3 à 2 selon la population étudiée (**Moisan et Elbaz, 2011**), L'étude sur la population italienne de (**Baldereschi, Met al 2000**) à montré que la MP était le type de parkinsonisme le plus courant et les hommes avaient un risque de développer la MP deux fois supérieur à celui des femmes.Cette différence rencontrée entre les deux sexe opposée peut être due à plusieurs facteurs jouant un rôle :

- hormonaux : Les œstrogènes semblent être neuroprotecteur à l'égard de la MP (**Moisan et Elbaz, 2011**).
- Génétique : une expression génique dérégulée à été rapportée chez les hommes , entraînant une plus grande susceptibilité au stress cellulaire (**Moisan et Elbaz, 2011**)
- Professionnels qui prédisposent les hommes à la maladie plus que les femmes (**Moisan et Elbaz, 2011**). 36,7%

Ainsi que pour notre étude de type cas-témoins la moyenne est de 65.42 ± 8.83 ans avec un sexe ratio de nos résultats convergent avec une étude qui à été faite dans l'ouest Algérien par(**Beghdadli, B et al 2015**)l'âge moyen de début de la maladie était de $60,24 \pm 12,12$ ans chez les hommes et de $61,39 \pm 11,04$ ans chez les femmes.

1.2 Selon la profession et les facteurs de risques :

Sur le plan professionnel, 36,7% des patients n'exerçaient aucune activité professionnelle. Une étude précédente sur une population Irlandaise à rapporté que 56 % des patients parkinsonien étaient sans emploi ainsi montrent que Les taux de chômage et de retraite

anticipée sont accrus dans la MP et contribuent au fardeau de la maladie (**R. Murphy, et al 2013**)

Nos résultats indiquent que les fermier et agriculteurs semblaient avoir un risque réduit de la MP de 17% avec un impact produits par les pesticides de 15% car l'exposition aux herbicides et aux pesticides, plutôt que l'agriculture en tant que telle, était plus systématiquement trouvé associé à la MP ce qui à été prouvée par (**Semchuk KM, et al 1992**), Les agriculteurs réalisaient le plus souvent la culture concomitante d'arbres fruitiers (agrumes, vigne), de céréales ainsi les élevages que ce sois d'ovins et/ou de bovins. Il est donc probable qu'ils manipulaient différentes familles de pesticides (insecticides, herbicides, fongicides. . .). Le travail dans l'agriculture comme facteur de risque a été rapporté par plusieurs auteurs(**Kamel F, et al 2007**)/ (**Tanner CM, et al 2009**).

Les facteurs cardiovasculaires dans notre études était associé à la MP de 21,3% dans notre premier volet, Une étude précédente sur une population en Chine Kadoorie Biobank de 500.000 personnes à rapporté que les facteurs cardiovasculaire étaient associés à un risque supérieur de 44 % de la MP après l'ajustement de l'âge, le sexe et la région (**Kizza, Jennifer , et al 2019**) .

Tandis que les facteurs environmental exercé dans 10,7 % des cas , Il est évident que les facteurs liés au mode de vie peuvent affecter l'apparition de la maladie de parkinson , Le faite de vivre dans un environnement rural semble être positive aux différentes maladie a été rapporté par (**Tanner CM, et al 1986**), Ainsi que le type d'eau consommée peut également affecter le développement de la MP, C'est la consommation d'eau des puits certain auteurs pensent qu'il existe une association positive avec la maladie (**Wong GF, et al 1991**)/ (**Gatto NM , et al 2009**).

Notamment à les facteurs cardiovasculaire ,les expositions aux métaux lourds, à l'eau de puits, et pesticides , les différents type de cancers...) ,Nous avons constaté que dans notre étude la majorité des patients n'exerçaient aucun facteur de risque à la MP de 52,3% pour ce qui convergent avec les résultats de (**Andrew Siderowf; et al 2007**).

1.3 Selon les antécédents personnels :

Nos résultats indiquent qu'une proportion importante de nos patients sont atteint d'hypertension artérielle qui pourrais causer la MP, Sept études de cohorte publiées entre 2007 et 2015 ont inclus 3 170 personnes qui répondaient aux critères de diagnostic de la MP et 339 517 participants qui n'avaient pas répondu aux critères de diagnostic de la MP au cours du suivi. Parmi elles, quatre études ont rapporté que l'hypertension est associée à un risque accru de la MP (**Qiu C, et al 2011**)/ (**Lin JC, et al 2016**).

Les résultats de la méta-analyse de (**Hou et al. 2018**) Peuvent élargir et confirmer les données existantes suggérant que l'hypertension préexistante peut être associés à une dyskinésie de la maladie.

D'autre part, il a été proposé que le diabète pourrait initier la MP, Les résultats de(**Hu g, et al 2007**) et de (**Becker C, et al 2008**) portaient sur le risque associé au diabète de type 1 et de

type 2 (le diabète de type 2 représentant > 90 % des cas) montrant ainsi qu'il pourrait être un facteur de risque de la MP.

La grande majorité des patients ne fumaient pas parmi nos 300 parkinsoniens nous comptons 2 anciens fumeurs et un seul nouveau fumeur ils présentaient une bonne réponse au traitement avec une amélioration des symptômes moteurs, En effet l'étude de (**Chen et al, 2010**) a montré que chez les ex-fumeurs nous trouvons une tendance à la monotonie qu'un risque réduit de la MP a été observé, L'analyse stratifiée a montré que la durée du tabagisme est associée à un risque plus faible de la MP à une intensité de tabagisme fixe, évoquant une importante implicite de la durée plutôt que de l'intensité dans la médiation des relations MP-Tabagisme, Malgré les effets néfastes bien connus du tabagisme sur la santé la recherche des études épidémiologiques ont constamment montré que les fumeurs ont un risque plus faible de développer la maladie.

1.4 Selon les antécédents familiaux :

Nous avons constaté que 7,7% de l'ensemble de notre population, possèdent au moins un membre de leur famille atteint de MP, Dans cette maladie certains cas apparaissent dans un contexte familial soit de type autosomique dominant, soit de type autosomique récessif, Nos résultats sont similaires à la plupart des travaux effectués dans les dernières décennies, jusqu'à 33% des études cliniques basées sur des séries sont rapportées des cas avec au moins un membre de leurs familles atteint de la MP (**Defebvre et al., 2015**).

1.5 Selon les signes moteurs et non moteurs :

Nos résultats indiquent que la dyskinésie et le tremblement arrivent en tête des symptômes moteurs ainsi que La totalité de nos patients retrouvait des difficultés à réaliser des mouvements, Cela reproche nos résultats de ceux cités par (**DeMaagd et Philip, 2015**).

Le tremblement au repos TR était présent dans la plupart des cas chez nos patients, mais la proportion des cas avec tremblement à l'attitude ou à l'action TA n'était pas négligeable selon (**DeMaagd et Philip, 2015**) la survenue des tremblements est estimée de 80% à 90%

Au cours de la maladie, la dépression est l'un des indicateurs majeurs d'une mauvaise qualité de vie et d'incapacité fonctionnelle, survenant chez environ 40 % des patients dans les études transversales et près de 70 % dans les études longitudinales, La dépression de la MP a tendance à se manifester par une anxiété, un pessimisme, un désespoir, un retrait social, des pensées d'autodépréciation et une introversion plus intenses, mais, d'autre part, moins de sentiment de culpabilité, d'idéation de mort et de suicide Selon (**Schrag A. et al 2006**)

La majorité de nos patients avec le sentiment de l'anxiété de la peur et la tristesse cela jusqu'à 95,7 % des cas, Selon (**Starkstein SE, et al 2012**) les troubles de l'humeur sont fréquents dans la MP, survenant dans plus d'un quart des cas nouvellement diagnostiqués. Plusieurs études ont également montré que les personnes souffrant de dépression sont 2,2 à 3,2 fois plus susceptibles de développer la MP par rapport aux témoins sains, L'étude de (**Albert F.G et al 2003**) a évalué 1 358 patients souffrant de dépression et 67 570 personnes en bonne santé pendant une période moyenne de 15 ans, montrant un risque d'apparition de la MP chez les

personnes ayant des antécédents de dépression 13,3 fois plus élevé que les témoins sans dépression , Une autre étude épidémiologique à trouvé des résultats similaires avec une probabilité de 2,95 fois pour l'apparition de la MP chez les personnes souffrant de dépression. Dans ces études et dans la littérature en général, la dépression est considérée comme un facteur de risque, au même titre que les antécédents familiaux et la vie en milieu rural (**Albert F.G et al 2003**)

1.6 Selon les tests neuropsychologiques :

Les troubles cognitifs, y compris la démence, sont fréquents dans la maladie de Parkinson Les mesures globales de dépistage cognitif comprenaient le Mini Mental State Examination (MMSE), Le test de lawton de Bref et de l'horloge , Le mini-examen de l'état mental (MMSE) a été recommandé comme outil de dépistage, avec des valeurs inférieures à 26 indiquant une éventuelle démence , La grande majorité de nos patients exerçait ces teste positivement tandis que la minorité l'exerçait négativement ce qui est de même pour les autres testes

Bien que beaucoup de sujets aient eu une cognition normale les autres ont montré des signes pathologiques , des études antérieures, également avec des échantillons de plus petite taille, ont révélé qu'une partie substantielle des sujets PD avec des scores MMSE ≥ 26 avaient des scores inférieurs à 26 (**Zadikoff C, et al 2008**)/ (**Nazem S,et al 2009**)/(**Hu MT,et al 2014**).

1.7 Le traitement et évolution :

Nos résultats indiquent que L-Dopa est totalement le plus utilisée en association avec d'autres médicaments ainsi que l'association de L-dopa avec le Ropinérol (Kepnirol) est en tête et cela de 34,3 % , Effectivement Les stratégies médicamenteuse antiparkinsonienne comprennent généralement deux médicaments : les médicaments dopaminergiques (lévodopa, agonistes de la dopamine et les inhibiteurs cataboliques de la dopamine) , Et les médicaments non dopaminergiques y compris les anicholinergiques et bien d'autres médicaments qui affectent d'autres neurotransmetteurs (**Defebvre et al. 2015**)

Selon (**Oertel, 2017**) la majorité des patients dans 71% des cas utilisaient la lévodopa depuis de nombreuse années , Le modèle de la thérapie pour compenser la carence en dopamine est rester un médicament principalement pour réduire l'intensité des symptômes et d'améliorer l'état des patients atteints de la MP

L'amélioration dans la bonne evolution dans notre étude est généralement observée au niveau des symptômes moteurs, D'autre part cette amélioration peut se traduire par une stabilisation c'est-à-dire un freinage du développement des symptômes moteurs , certain de nos patients se planait de dyskinésie ou de types de fluctuation motrices de type ON/OFF , Selon(**Pedrosa et Timmermann, 2013**) la fonction motrice du patient est le produit de la production endogène de dopamine et des réponses à court et à long terme, Ces fluctuations sont causée par l'interaction de ces réponses altérées superposée aux changement de mouvement diurne, en raison d'un traitement précoce et prolongé par la lévodopa.

2. Discussion du troisième volet :

Dans notre étude apithérapeutique qui a été réalisée sur 60 parkinsoniens plongés dans la phase ON, ou le patient est pris en charge par une phase d'arrêt ou de blocage au cours de laquelle le médicament et ses effets s'estompent et les signes moteurs réapparaissent contrairement à la phase OFF, Afin d'aider ces patients de s'en sortir de leurs blocages et retrouver un état stabilisé l'apithérapie était le meilleur moyen qu'on puisse retrouver, Pour cela nous nous sommes permis d'explorer les aspects épidémiologiques de l'évolution de leur état avant et après le traitement apithérapeutique.

Nos résultats indiquent qu'avant l'apithérapie, l'évolution de la MP était indépendante du groupe d'âge du sexe, du statut marital et de la profession avec des valeurs de p-value supérieure à 0,05, Le même résultat a été obtenu après l'apithérapie, sans association entre l'évolution de la MP et les tranches d'âge ($p=0,904$), le sexe ($p=0,815$), le statut marital ($p=0,513$), et la profession ($p=0,537$) est observée, Notre étude apithérapeutique est la première en son genre.

Nous indiquons que 53,4 % de nos patients qui avaient accepté d'arrêter le traitement se sont retrouvés dans un état de blocage total, 31,7% d'entre eux ont repris leur traitement et 21,7% l'ont diminué tandis que la recette a été respectée par la majorité d'entre eux.

Nous constatons qu'avec l'association du traitement apithérapeutique et le traitement de base les signes moteurs se sont bien diminués, Dans 78,3% des cas ont passé de la phase ON à la phase OFF, Ce qui explique la bonne amélioration des signes moteurs, Confirment que le traitement apithérapeutique (la propolis, la gelée royale, le pollen...) en association avec le traitement de base s'avèrent très efficace contrairement qu'à lui seule.

Effectivement La propolis a une structure chimique inhabituelle qui implique plus de 300 composés naturels (S. Boisard, *et al* 2019), Selon (J. Kocot, *et al* 2018) la propolis contient 5% de différents niveaux de vitamines (thiamine, riboflavine, pyridoxine, niacine, C et E), d'acides aminés, de micronutriments, de flavonoïdes et de phénols, d'aldéhydes phénoliques et de terpénoïdes extrêmement efficace pour la santé.

Très peu d'études précliniques ont évalué l'effet des flavonoïdes de la propolis, de la gelée royale et de ces lipides sur la MP (M. Taherianfard *et al* 2017), Les effets protecteurs de ces composés sont probablement attribués à leur capacité à réduire la production de radicaux libres (H. Wang, *et al* 2016), De cytokines pro-inflammatoires et de protéines mitochondriales impliqués dans la mort cellulaire ainsi que leurs effecteurs en aval tels que la caspase-3 (Y. Wang, *J. et al* 2014)

Les analyses d'immunochimie et de viabilité cellulaire ont révélé une survie plus élevée des neurones dopaminergiques traités avec ces composés à la fois in vivo (ATR Goes, *et al* 2018)/ (SA Zaitone, *et al* 2019)/ (CV Fontanilla *et al* 2011) et in vitro (Y. Inoue *et al* 2018))/ (CV Fontanilla *et al* 2011), Ces résultats indiquent que les produits apicoles tels que la propolis et la gelée royale peuvent être un traitement d'appoint potentiellement sûr pour la MP.

d'un point de vue théorique, la propolis et la gelée et le miel peuvent être bénéfiques non seulement pour les principaux symptômes moteurs de la MP, mais également pour d'autres symptômes non moteurs tels que les symptômes cardiaques, autonomes, gastro-intestinaux, dépressifs et cognitifs (**P. Perez-Pardo et al 2017**)

Ainsi, nous suggérons que la propolis et la gelée royale peuvent affecter positivement l'axe intestin-cerveau chez les patients parkinsoniens en modulant la composition du microbiote. De futures études explorant l'effet des produits apicoles sur le microbiote dans la MP et son association avec les adversités moléculaires et cellulaires associées à la MP fourniront des informations pertinentes. Il pourrait être utile de comparer l'effet de la combinaison de la propolis et de la RJ avec d'autres traitements conventionnels tels que les modifications alimentaires et l'exercice puisque ces interventions expriment leurs effets, en partie, par la modulation de la microflore intestinale (**SF Clarke,et al 2014**).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion et perspectives :

En conclusion, cette étude représente une première au niveau local, vu qu'elle traite trois volets, Notre étude statistique descriptive effectuée sur 300 patients indique que l'âge de début moyen de notre population est entre 61 et 80 ans, avec une légère prédominance masculine

La MP est caractérisée par un ensemble de signes moteurs dont les tremblements et les troubles akinétiques sont les plus répandus au sein de notre population, et des signes non moteurs représentés le plus souvent par des troubles neuropsychiatriques. Parmi les 300 parkinsoniens de notre étude, la majorité d'entre eux présentent des antécédents personnels de la maladie dont les plus retrouvées sont : l'hypertension artérielle et le diabète Concernant les antécédents familiaux, 23 patients possèdent au moins un membre de leurs familles présentant une atteinte similaire.

Nous avons analysé le mode de vie de nos patients. Sur le plan professionnel, les travailleurs représentent une petite minorité dont la plupart occupent des travaux manuels. D'autre part, Tandis que la majorité n'occupe aucune profession concernant le tabagisme, la grande majorité d'entre eux ne fument pas

Dans notre étude de type cas-témoin réalisée sur 101 échantillon dans 50 cas (31 hommes, 19 Femmes) et 51 témoin (29 hommes , 22 femmes), Nous montrons que l'âge est significativement associé à la maladie de Parkinson, une augmentation d'une année dans l'âge après 60 ans augmente de 7% le risque de la MP (OR=1,07; IC 95%=1,02-1,12; p=0,01). Par contre le sexe n'est pas associé à la maladie de Parkinson (OR=1,03; IC 95%=0,45-2,38; p=0,938

notre étude apithérapeutique à été réaliser sur 60 parkinsoniens plonger dans la phase ON, Afin d'aider ces patients de s'en sortir de leurs blocage et retrouver un état stabilisée l'apithérapie était le meilleur moyen qu'on puisse retrouver, Nous constatons qu'avec l'association du traitement apithérapeutique et le traitement de base les signes moteurs se sont bien diminué , Dans 78,3% des cas ont passer de la phase ON à la phase OFF ,Ce qui explique la bonne amélioration des signes moteurs , Confirment que letraitement apithérapeutique en association avec le traitement de base s'avèrent très efficace,

Ce qui laisse comme perspective de Poursuivre la recherche en augmentant l'échantillon d'étude et de Poursuivre l'étude génétique que avons commencé, pour pouvoir confirmer les réponses sur la prédisposition génétique chez les parkinsonien ainsi que d'agrandir notre recherche sur l'apithérapie afin de valoriser nos résultats sous forme de publications et/ou de communications internationales , Espérons que les Traitement apithérapeutique devienne de plus en plus répondu en Algérie suite à sa grande efficacité époustouflante et pour l'essentiel but de contribuer aux développement de l'état avec des produits loco cent pour cent Bio.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

- **A. Di Fonzo, C. Tassorelli, M. De Mari, H.F. Chien, J. Ferreira, C.F. Rohe, G. Riboldazzi, A. Antonini, G. Albani, A. Mauro, R. Marconi, G. Abbruzzese, L. Lopiano, E. Fincati, M. Guidi, P. Marini, F. Stocchi, M. Onofrj, V. Toni, M. Tinazzi, G. Fabbrini, P. Lamberti, N. Vanacore, G. Meco, P. Leitner, R.J. Uitti, Z.K. Wszolek, T. Gasser, E.J. Simons, G.J. Breedveld, S. Goldwurm, G. Pezzoli, C. Sampaio, E. Barbosa, E. Martignoni, B.A. Oostra, V. Bonifati, C.S. Lu, Y.H. Wu-Chou, A.D. Fonzo, H.C. Chang, R.S. Chen, Y.H. Weng, N. Hattori, (2005)** .Comprehensive analysis of the LRRK2 gene in sixty families with Parkinson's disease. The LRRK2 I2012T, G2019S, and I2020T mutations are rare in Taiwanese patients with sporadic Parkinson's disease, *Eur. J. Hum. Genet.* Vol 11. 521–522.
- **A. Ishikawa, S. Tsuji, (1996)** .Clinical analysis of 17 patients in 12 Japanese families with autosomal-recessive type juvenile parkinsonism, *Neurology* 47 160–166
- **A. Nitecka-Buchta, P. Buchta, E. Tabenska-Bosakowska, K. Walczynska-Dragon, and S. Baron . (2014.)**“Myorelaxant effect of bee venom topical skin application in patients with RDC/TMD Ia and RDC/TMD Ib: a randomized, double blinded study,” *BioMed Research International.* vol. 2014, Article ID 296053, 9 pages.
- **A. Shaha, H. Mizuguchi, Y. Kitamura (2018)**.“Effect of royal jelly and Brazilian green propolis on the signaling for histamine H1 receptor and interleukin-9 gene expressions responsible for the pathogenesis of the allergic rhinitis,” *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 41, no. 9, pp. 1440–1447.
- **A. T. R. Goes, C. R. Jesse, M. S. Antunes .Fernando V.Lobo Ladd . Aliny A.B.Lobo Ladd. Cristiane Luchese. Cristiane Luchese. Nataliaparoul. Silvana P.Boeira (2018.)**“Protective role of chrysin on 6-hydroxydopamine-induced neurodegeneration a mouse model of Parkinson’s disease: involvement of neuroinflammation and neurotrophins,” *Chemico-Biological Interactions*, vol. 279, pp. 111–120.
- **Abbas, N., Lucking, C.B., Ricard, S., Durr, A., Bonifati, V., De Michele, G., Bouley, S., Vaughan, J.R., Gasser, T., Marconi, R. . (1999)** A wide variety of mutations in the parkin gene are responsible for autosomal recessive parkinsonism in Europe. French Parkinson's Disease Genetics Study Group and the European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. *Hum. Mol. Genet.* , 8, 567 –574.

- **Abbruzzese G, Vische M, Ratto S, Abbruzzese M, Favale E.** (1985). Assessment of motor neuron excitability in parkinsonian rigidity by the F wave. *J Neurol* 232:246–249.
- **Albert F.G. Leentjens; Marjan Van Den Akker; Job F.M. Metsemakers; Richel Lousberg. Frans R.J. Verhey .**(2003). *Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: A register study. , 18(4), 414418. doi:10.1002/mds.10387*
- **Alvarez-Fischer, D. ; Noelker, C.; Vulinovic, F.; Grunewald, A.; Chevarin, C.; Klein, C.; Oertel, Wh; Hirsch, Ec; Michel, Pp; Hartmann, A.** (2013). Le venin d'abeille et son composant apamine en tant qu'agents neuroprotecteurs dans un modèle murin de la maladie de Parkinson. *PLoS ONE*, 8, e61700.
- **Andrew Siderowf; Danna Jennings; James Connolly; Richard L. Doty; Kenneth Marek; Matthew B. Stern** (2007). Risk factors for Parkinson's disease and impaired olfaction in relatives of patients with Parkinson's disease. , 22(15), 2249–2255.
- **ATR Goes, CR Jesse, MS Antunes.** (2018) ."Rôle protecteur de la chrysine sur la neurodégénérescence induite par la 6-hydroxydopamine, un modèle murin de la maladie de Parkinson : implication de la neuroinflammation et des neurotrophines", *Interactions chimico-biologiques* , vol. 279, p. 111–120,
- **Auyeung M, Tsoi Th, Mok V, Cheung Cm, Lee Cn, Li R .** (2012). Ten-year survival and outcomes in a prospective cohort of new onset Chinese Parkinson's disease patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* . vol 83(6):607–611.

B

- **Baldereschi, M.; Di Carlo, A.; Rocca, WA ; Vanni, P.; Maggi, S.; Perissinotto, E.; Grigoletto, F.; Amaducci, L.; En Ligneinzitari, D.** (2000). Maladie de Parkinson et parkinsonisme dans une étude longitudinale : incidence deux fois plus élevée chez les hommes. *Neurologie*, 55 (9), 1358–1363.
- **Becker C.** (2008), Brobert généraliste, Johansson S, Jick SS, Meier RS. Diabète chez les patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique. *Traitements diabétiques*; 31:1808–1812.
- **Beghdadli, B.; Ghomari, O.; Hamimed, M.E.A.; Azza, A.; Edjekouane, I.; Ider, M.; Baraka, F.; Abdi, L.; Taleb, A.; Benabadji, S.; Kandouci, B.A.** (2016). Maladie de Parkinson et facteurs de risque professionnels et

environnementaux : enquête cas-témoins dans l'ouest algérien. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, vol 77(1), 21–26.

- **Beilina, A. Marcel Van Der Brug, Rili Ahmad. Mark R. Cookson** .(2005) Mutations in PTEN-induced putative kinase 1 associated with recessive parkinsonism have differential effects on protein stability. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102, 5703–5708
- **Ben-Paz H, Bergman H, Goldber JA, Giladi N, Hansel D, Reches A, Simon ES.** (2001). Synchrony of rest tremor in multiple limbs in Parkinson's disease: evidence for multiple oscillators. *J Neural Transm*;108:287–296.
- **Berardelli A, Sabra AF, Hallett M.** (1983). Physiological mechanisms of rigidity in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;46:45–53.
- **Birkmayer W, Hornykiewicz O.** (1998). The effect of L-3, 4-dihydroxyphenylalanine (LDOPA) on akinesia in parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 4:59–60.
- **Bjorklund A, Dunnett Sb.** (2007) Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci*;30:194–202..
- **Bonifati, V. Patrizia Rizzu, Marijke J. Van Baren, Onno Schaap, Guido J. Breedveld, Elmar Krieger, Marieke C. J. Dekker.** (2003) Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 299, 256–259.

C

- **Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D.** (1992) .Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature*; 359:641 – 644.
- **Cazeneuve C, San C, Ibrahim Sa, Mukhtar Mm, Kheir Mm, Leguern E, Brice A, Salih Ma** (2009) A new complex homozygous large rearrangement of the PINK1 gene in a Sudanese family with early onset Parkinson's disease. *Neurogenetics* 10:265–270
- **Chen R, Kumar S, Garg Rr.** (2001). Lang AE. Impairment of motor cortex activation and deactivation in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 112:600–607.
- **Chen, H., Huang, X. Guo, R. B. Mailman, Y. Park, F. Kamel, D. M. Umbach, Q. Xu, A. Hollenbeck, A. Schatzkin, A. Blair.** (2010). Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease. *Neurology* 74, 878–884.
- **Cv Fontanilla, Z. Ma, X. Wei.** (2011). "L'ester phénéthylique de l'acide caféique empêche la neurodégénérescence induite par le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine", *Neuroscience* , vol. 188, p. 135–141.

D

- **D. Alvarez-Fischer, C. Noelker, F. Vulinović. Anne Grünewald. Caroline Chevarin . Christine Klein . Wolfgang H. Oertel . Etienne C. Hirsch . Patrick P. Michel . Andreas Hartmann .**(2013).“Bee venom and its component apamin as neuroprotective agents in a Parkinson disease mouse model,” *PLoS One*, vol. 8, no. 4, p. e61700,.
- **D.G. Healy, M. Falchi, S.S. O'sullivan, V. Bonifati, A. Durr, S. Bressman, A. Brice, J. Aasly, C.P. Zabetian, S. Goldwurm, J.J. Ferreira, E. Tolosa, D.M. Kay, C. Klein, D.R. Williams, C. Marras, A.E. Lang, Z.K. Wszolek, J. Berciano, A.H. Schapira, T. Lynch, K.P. Bhatia, T. Gasser, A.J. Lees, N.W.** (2008). Wood, Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study, *Lancet Neurol*. Vol 7 (7) 583–590.
- **Demaagd, G., Et Philip, A.** (2015). Parkinson’s Disease and Its Management. *Pharm. Ther.* 40, 504–532.
- **Deng, H., Dodson, M. W., Huang, H. & Guo, M.** (2008). The Parkinson’s disease genes pink1 and parkin promote mitochondrial fission and/or inhibit fusion in *Drosophila*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 105, 14503–14508 .
- **Direction de la recherche de ´dleds. Etat de sante´ de la population en France en**(2015). Ministe` re des Affaires sociales, de la Sante´ et des Droits des femmes.
- **Doi Y, Yoshinari M, Yoshizumi H, Ibayashi S, Wakisaka M, Fujishima M.** (1997). Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene in patients with thrombotic brain infarction. *Atherosclerosis*;132: 145 – 50.
- **Dorsey Er, Constantinescu R, Thompson Jp, Biglan Km, Holloway Rg, Kieburtz K.** (2007) .Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*.68(5):384–6.

E

- **Edvardson, S. Yuval Cinnamon, Asaf Ta-Shma, Avraham Shaag, Yang-In Yim, Shamir Zenvirt, Chaim Jalas, Suzanne Lesage, Alexis Brice, Albert Taraboulos, Klaus H. Kaestner, Lois E. Greene, Orly Elpeleg.** (2012) A deleterious mutation in DNAJC6 encoding the neuronal-specific clathrin-uncoating co-chaperone auxilin, is associated with juvenile parkinsonism. *PLoS ONE* 7, e36458.
- **Elble RJ. The pathophysiology of tremor. In: Watts RL, Koller WC,** (1996) .editors. *Movement disorders. Neurologic principles and practice*, New York, NY: McGraw Hill,. pp. 405–417.

F

- **Finger R, Rodriguez R, Schönegg R, Kluckert T, Brutsche M** .(2013). Sracoïdose: aperçu clinique. *Forum Med Suisse*;13:265-270.
- **Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, Phd, Masaaki Saito MD, Phd, Shoji Tsuji MD, Phd, Fumiya Obata Ph.**(2002).A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Ann Neurol* ; 51 : 296-301.

G

- **Gatto Nm, Cockburn M, Bronstein J,Angelika D. Manthripragada . Beate Ritz** (2009). Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California. *Environmental Health Perspectives*;117(12):1912–8.

H

- **H. Wang, Y. Wang, L. Zhao, Q. Cui, Y. Wang et G. Du.**(2016). « La pinocembrine atténue la neurotoxicité induite par le MPP (+) par l'induction de l'hème oxygénase-1 par la voie ERK1/2 », *Lettres des neurosciences* , vol. 612, p. 104–109.
- **Hallett M, Khoshbin Sa. A** .(1980). physiological mechanism of bradykinesia. *Brain*;103:301–314.
- **Hamza, T.H. And Payami, H.** (2010) The heritability of risk and age at onset of Parkinson's disease after accounting for known genetic risk factors. *J. Hum. Genet.* Vol 55, 241–243.
- **Hornykiewicz O.** (2006) The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm*;70:9–15.
- **Hou, L. Qiujuan Li. Liping Jiang. Hongyan Qiu. Chengyan Geng . Jau-Shyong Hong . Huihua Li . Qingshan Wang** .(2018). Hypertension and Diagnosis of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front. Neurol.* 9.
- **Hu g,**(2000). JousilahtiP ,Bidel S,AntikainenR,Tuomilehto J.Diabète de type 2 et risque de maladie de Parkinson*Traitements diabétiques*;30:842–847.
- **Hu Mt, Szewczyk-Krolkowski K, Tomlinson P.**(2014) .Prédicteurs de troubles cognitifs dans une cohorte de la maladie de Parkinson à un stade précoce. *Troubles du mouvement : journal officiel de la Movement Disorder Society.* ; 29 (Suppl 3):351–359.
- **Hurtado Jm, Lachaux Jp, Beckley Dj, Gray Cm, Sigvardt Ka.** (2000).Inter- and intralimb oscillator coupling in parkinsonian tremor. *Mov Disord* 15:683–691.

J

- **J. Kachergus, Iee.F. Mata, M. Hulihan, J.P. Taylor, S. Lincoln, J. Aasly, J.M. Gibson, O.A. Ross, T. Lynch, J. Wiley, H. Payami, J. Nutt, D.M. Maraganore, K. Czyzewski, M. Styczynska, Z.K. Wszolek, M.J. Farrer, M. Toft,**(2005).Identification of a novel LRRK2 Mutation linked to autosomal dominant parkinsonism: evidence of a common founder across European populations, *Am. J. Hum. Genet.* vol76 672–680.
- **J. Kocot, M. Kielczykowska, D. Luchowska-Kocot, J. Kurzepa, and I. Musik,** (2018) “Antioxidant potential of propolis, bee pollen, and royal jelly: possible medical application,” *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol., 7074229 pages,
- **J. Salles, N. Cardinault, V. Patrac. Alexandre Berry. Christophe Giraudet. Marie-Laure Collin. Audrey Chanet. Camille Tagliaferri. Philippe Denis. Corinne Pouyet. Yves Boirie. Stéphane Walrand .** (2014)., “Bee pollen improves muscle protein and energy metabolism in malnourished old rats through interfering with the Mtor signaling pathway and mitochondrial activity,” *Nutrients*, vol. 6, no. 12, pp. 5500–5516,
- **Jenner P.** (1994). Oxidative damage in neurodegenerative disease. *Lancet* . vol 4. 796 – 798.

K

- **Kamel F, Tanner Cm, Umbach Dm,** (2007) Pesticide exposure and self-reported Parkinson’s disease in the agricultural health study. *Am J Epidemiol*;165:364–374.
- **Kanda S, Bishop J. F ; Eglitis, M. A., Yang .Y, Mouradian M.M.**(2000).Genetic Pharmacology Unit, Experimental Therapeutics Branch, NINDS, NIH, Bethesda, MD 20892-1406, U.S.A.
- **Kempster Pa, Hurwitz B, Lees Aj.** (2007).A new look at James Parkinson’s essay on the shaking palsy. *Neurology* 69:482–485.
- **Kempster Pa, O’sullivan Ss, Holton JI, Revesz T, Lees Aj.** (2010) .Relationships between age and late progression of Parkinson’s disease: a clinicopathological study. *Brain*. Vol 133(Pt 6):1755–1762.
- **Kitada, T. Shuichi Asakawa. Nobutaka Hattori.Hiroto Matsumine . Yasuhiro Yamamura . Shinsei Minoshima . Masayuki Yokochi . Yoshikuni Mizuno .**(1998) Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 392, 605–608
- **Kizza, Jennifer; Lewington, Sarah; Mappin-Kasirer, Benjamin; Turnbull, Iain; Guo, Yu; Bian, Zheng; Chen, Yiping; Yang, Ling; Chen, Zhengming; Clarke,**

- Robert** (2019). Cardiovascular risk factors and Parkinson's disease in 500,000 Chinese adults. *Annals of Clinical and Translational Neurology*,
- **Klein C, Lohmann-Hedrich K** (2007) Impact of recent genetic findings in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 20:453–464.
 - **Korvatska, O. Nicholas S. Strand, Jason D. Berndt, Tim Strovas, Dong-Hui Chen, James B. Leverenz, Konstantin Kiianitsa, Ignacio F. Mata, Emre Karakoc, J. Lynne Greenup.**(2013) Altered splicing of ATP6AP2 causes Xlinked parkinsonism with spasticity (XPDS). *Hum. Mol. Genet.* 22, 3259–3268.
 - **Krebs, C.E. Siamak Karkheiran, James C. Powell, Mian Cao, Vladimir Makarov, Hossein Darvish, Gilbert Di Paolo, Ruth H. Walker, Gholam Ali Shahidi, Joseph D. Buxbaum, Pietro De Camilli, Zhenyu Yue, Coro Paisán-Ruiz** (2013) The Sac1 domain of SYNJ1 identified mutated in a family with early-onset progressive parkinsonism with generalized seizures. *Hum. Mutat.* 34, 1200–1207.
 - **Kuroda, Y.Takao Mitsui. . Makoto Kunishige, Masayuki Shono, Masashi Akaike, Hiroyuki Azuma, Toshio Matsumoto** (2006).Parkin enhances mitochondrial biogenesis in proliferating cells. *Hum. Mol. Genet.* 15, 883–895 .

L

- **L .Defebvre** (2007). La maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens apparentés. , 31(6), 0–313. doi:10.1016/j.mednuc.2007.03.013
- **L. Cornara, M. Biagi, J. Xiao, And B. Burlando,** (2017). “Therapeutic properties of bioactive compounds from different honeybee products,” *Frontiers in Pharmacology*, vol. 8, p. 412,.
- **Lansbury Pt, Brice A.** (2002).Genetics of Parkinson's disease and biochemical studies of implicated gene products. *Curr Opin Genet Dev* ; 12: 299-306.
- **Lau L. M. and Breteler M. M.** (2006) Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5, 525–535.
- **Lee A, Gilbert Rm.** (2016).Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol Clin*; 34: 955–65.
- **Lin Jc, Lin Cs, Hsu Cw, Lin Cl, Kao Ch.** Association between Parkinson's disease and inflammatory bowel disease: a nationwide Taiwanese retrospective cohort study. *Inflamm Bowel Dis* (2016) 22(5):1049–1055.
- **Lotharius J, Brundin P.** (2002).Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and alpha-synuclein. *Nat Rev Neurosci* .vol 3: 932-942.

- **Lucking Cb, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, Harhangi Bs, Meco G, Deneffe P, Wood Nw** (2000) Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the Parkin gene. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. *N Engl J Med* 342:1560–1567.
- **Lucking, C.B., Durr, A., Bonifati, V., Vaughan, J., De Michele, G., Gasser, T., Harhangi, B.S., Meco, G., Deneffe, P., Wood, N.W.** (2000). Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. *New Engl. J. Med.* , 342, 1560 –1567.
- **Lunati A, Lesage S, Brice A.** (2018). The genetic landscape of Parkinson's disease. *Rev Neurol.* 174:628–643.

M

- **M. Taherianfard, S. Ahmadi Jokani Et Z. Khaksar.** (2017) ."La gelée royale peut moduler les troubles comportementaux et histomorphométriques causés par la maladie de Parkinson chez le rat", *Physiologie et pharmacologie.* , vol. 21, non. 2, p. 120–128.
- **Macleod Ad, Taylor Ks, Counsell Ce.** (2014). Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and metaanalysis. *Mov Disord* . vol 29(13):1615–1622.
- **Markus Hs, Barley J, Lunt R, Bland Jm, Jeffery S, Carter Nd,** (1995) Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism: a new risk factor for lacunar stroke, but not carotid atheroma. *Stroke*; 26:1329 – 1333.
- **Marongiu R, Brancati F, Antonini A, Ialongo T, Ceccarini C, Scarciolla O, Capalbo A, Benti R, Pezzoli G, Dallapiccola B** (2007) Whole gene deletion and splicing mutations expand the PINK1 genotypic spectrum. *Hum Mutat* 28:98.
- **Mccarthy, M.I.Gonçalo R. Abecasis . Lon R. Cardon.** (2008) Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat. Rev. Genet.* 9, 356–3693
- **Moilanen, J.S..** (2001) Complex segregation analysis of Parkinson's disease in the Finnish population. *Hum. Genet.* Vol 108, 184–189.
- **Moisan F, Gourlet V, Mazurie JI, Dupupet JI, Houssinot J, Goldberg M.** (2011).Prediction model of Parkinson's disease based on antiparkinsonian drug claims. *Am J Epidemiol.* Vol 174(3) 354–363.
- **Multiple-System Atrophy Research Collaboration** (2013) Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N. Engl. J. Med.* 369, 233–244.

N

- **Nakai K, Itoh C, Miura Y, Hotta K, Musha T, Itoh T.** (1994). Deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increase risk for CAD in Japanese. *Circulation*;90:2199 – 2202.
- **Narendra, D. P., Seok Min Jin, Atsushi Tanaka, Der-Fen Suen, Clement A. Gautier, Jie Shen, Mark R. Cookson, Richard J. Youle** (2010). PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin. *PLoS Biol.* 8, e1000298.
- **Narendra, D.p, Tanaka, A., Suen, D. F. & Youle, R. J.** (2008). Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *J. Cell Biol.* 183, 795–803.
- **Nazem S, Siderowf Ad, Duda Je.**(2009).Performance de l'évaluation cognitive de Montréal chez les patients atteints de la maladie de Parkinson avec une cognition globale «normale» selon le score du mini-examen de l'état mental. *Journal de la société américaine de gériatrie.* ; 57 (2):304–308.
- **Nitecka-Buchta, A.; Buchta, P.; Tabenska-Bosakowska, E.; Walczynska-Dragon, K.; Baron, S.** (2014) Effet myorelaxant de l'application cutanée topique de venin d'abeille chez les patients atteints de RDC/TMD Ia et RDC/TMD Ib: étude randomisée en double aveugle. *BioMed Res.*, 296053
- **Nuytemans, K. Jessie Theuns. Marc Cruts. Christine Van Broeckhoven.** (2010) Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update. *Hum. Mutat.* 31, 763–780.

O

- **Oertel, W.H.** (2017). Recent advances in treating Parkinson's disease. *F1000Research* 6.

P

- **P. Perez-Pardo, T. Kliet, Hb Dodiya**(2017). "L'axe intestin-cerveau dans la maladie de Parkinson : possibilités de thérapies basées sur l'alimentation", *European Journal of Pharmacology*, vol. 817, p. 86–95,.
- **Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans Ew,**(2004) . Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* ; 44 : 595-600.
- **Paisan-Ruiz, C.** (2009) Characterization of PLA2G6 as a locus for dystoniaparkinsonism. *Ann. Neurol.* Vol 65, 19–23.

- **Pascual-Leone A, Valls-Sole´ J, Brasil-Neto Jp, Cohen Lg, Hallett M.** (1994) Akinesia in Parkinson’s disease. *Neurology* .vol 44, 884–891.
- **Polymeropoulos Mh, Lavedan C, Leroy E, Ide Se, Dehejia A, Dutra A.** (1997) Mutation in the a-synuclein gene identified in families with Parkinson’s disease. *Science*;276:2045 – 2047.
- **Polymeropoulos, M.H..** (1997) Mutation in the a-synuclein gene identified in families with Parkinson’s disease. *Science* vol 276, 2045–2047 127 .
- **Pridgeon, J.W. James A Olzmann . Lih-Shen Chin .** (2007) PINK1 protects against oxidative stress by phosphorylating mitochondrial chaperone TRAP1. *PLoS Biol.* 5, e172.
- **Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves Td.** (2014). The prevalence of Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*;29(13):1583–90.

Q

- **Qiu C, Hu G, Kivipelto M, Laatikainen T, Antikainen R, Fratiglioni L,**(2011) . Association of blood pressure and hypertension with the risk of Parkinson disease: the National FINRISK Study. *Hypertension* 57(6):1094–100.

R

- **R. Murphy, N. Tubridy, H. Kevelighan, S. O’Riordan** (2013). Parkinson’s disease: how is employment affected?. *Irish Journal of Medical Science* (1971 -), 182(3), 415–419.
- **Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F.** (1992)PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin I converting enzyme gene (DCPI). *Nucleic Acids Res*;20:1433 – 1405.
- **Rohe, C.F.Pasquale Montagna MD, Guido Breedveld, Pietro Cortelli MD, PhD, Ben A. Oostra PhD, Vincenzo Bonifati MD, PhD.** (2004) Homozygous PINK1 C-terminus mutation causing early-onset parkinsonism. *Annu. Neurol.* 56, 427–431

S

- **S. Boisard, Y. Shahali, M.-. C. Aumond .** (2019). « Activité anti-AGE de la propolis de type peuplier : mécanisme d'action des principaux composés phénoliques », *International Journal of Food Science & Technology* , vol. 55, non. 2, p. 453–460,
- **SA Zaitone, E. Ahmed, NM Elsherbiny .** (2019) ."L'acide caféique améliore l'activité locomotrice et réduit la charge inflammatoire dans un modèle murin de

neurodégénérescence nigrale induite par la roténone : pertinence pour le traitement de la maladie de Parkinson", *Pharmacological Reports* , vol. 71, non. 1, p. 32–41.

- **Sami A , Nutt Jg , Ransom Br .**(2004) . « parkinson's disease » , *lancet* . vol 363 n 9423 . p 1783-1793.
- **Schapira, A. H.** (2008) Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 7, 97–109 .
- **Schapira, A. H. J.M Chooper . D Dexter . P Jenner . J.BClark** (1989) Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet* 1, 1269 .
- **Schapira, Anthony H. V.; Tolosa, Eduardo** (2010). Molecular and clinical prodrome of Parkinson disease: implications for treatment. *Nature Reviews Neurology*, 6(6), 309–317.
- **Schrag A.**(2006);Qualité de vie et dépression dans la maladie de Parkinson. *J Neurol Sci.* 248(1-2):151-7.
- **Semchuk KM, Love EJ, Lee RG.** (1992).Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology*;42: 1328-1335.
- **Sf Clarke, Ef Murphy, O. O'sullivan** (2014). "L'exercice et les extrêmes alimentaires associés ont un impact sur la diversité microbienne intestinale", *Gut* , vol. 63, non. 12, p. 1913–1920.
- **Shahani Bt, Young Rr.** (1976). Physiological and pharmacological aids in the differential diagnosis of tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;39:772–783.
- **Sharma M, Ioannidis JP, Aasly JO, Annesi G, Brice A, Bertram L.**(2012). A multi-centre clinico-genetic analysis of the VPS35 gene in Parkinson disease indicates reduced penetrance for disease-associated variants. *J Med Genet.* 49:721–6.
- **Shojaee, S.** (2008) Genome-wide linkage analysis of a Parkinsonian– pyramidal syndrome pedigree by 500 K SNP arrays. *Am. J. Hum. Genet.* 82, 1375–1384.
- **Silvestri, L.Viviana Caputo, Emanuele Bellacchio.Luigia Atorino, Bruno Dallapiccola, Enza Maria Valente, Giorgio Casari.** (2005) Mitochondrial import and enzymatic activity of PINK1 mutants associated to recessive parkinsonism. *Hum. Mol. Genet.* 14, 3477–3492
- **Sim, C.H.Daisy Sio Seng Lio . Su San Mok . Colin L. Masters . Andrew F. Hill, Janetta G. Culvenor, Heung-Chin Cheng .** (2006) C-terminal truncation and Parkinson's diseaseassociated mutations down-regulate the protein serine/threonine kinase activity of PTEN-induced kinase-1. *Hum. Mol. Genet.* 15, 3251–3262

- **Skidgel Ra, Defendini R, Erdos Eg** (1987). Angiotensin I converting enzyme and its role in neuropeptide metabolism. In: Turner AJ, editor. Neuropeptides and their peptidases. New York: Ellis Horwood; p. 165 – 182.
- **Spatola, M. and Wider, C.** (2014) Genetics of Parkinson's disease: the yield. *Parkinsonism Relat. Disord.* 20 (Suppl. 1), S35–S38.
- **Starkstein Se, Brockman S, Hayhow Bd.** (2012) .Syndromes psychiatriques dans la maladie de Parkinson. *Curr Opin Psychiatrie.* ;25(6):468.

T

- **Taku Hatano; Shin-ichiro Kubo; Shigeto Sato; Nobutaka Hattori** (2009). Pathogenesis of familial Parkinson's disease: new insights based on monogenic forms of Parkinson's disease. , 111(5), 1075–1093.
- **Tanner CM.** (1986) .Influence of environmental factors on the onset of Parkinson's disease. *Neurology*;36:215.
- **Tanner Cm, Ottman R, Goldman Sm, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R** (1999). Parkinson's disease in twins: an etiology study. *JAMA*;28: 341 – 346.
- **Tanner CM, Ross GW, Sarah A.** (2009) .Occupation and risk of Parkinsonism. A multicenter case-control study. *Arch Neurol* .vol 66(9):1106–1113.
- **Taylor KS, Cook JA, Counsell CE.** (2007) .Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.vol 78(8):905–906.

V

- **V. C. Gonçalves, D. Pinheiro, T. De La Rosa, A. G. De Almeida, F. A. Scorza, And C. A. Scorza,** (2020).“Propolis as a potential disease-modifying strategy in Parkinson's disease: cardioprotective and neuroprotective effects in the 6-OHDA rat model,” *Nutrients*, vol. 12, no. 6, p. 1551,
- **Valente, E.M.Patrick M. Abou-Sleiman, Viviana Caputo, Miratul M. K. Muqit, Kirsten Harvey, Suzana Gispert, Zeeshan Ali.** (2004) Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 304, 1158–1160.
- **Valente, E.M.Patrick M. Abou-Sleiman, Viviana Caputo, Miratul M. K. Muqit, Kirsten Harvey, Suzana Gispert, Zeeshan Ali.** (2004) Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 304, 1158–1160
- **Viallet F, Gayraud D, Bonnefoi-Kyriacou B.** (2001) Aspects cliniques et thérapeutiques de la maladie de Parkinson. *Encycl Med Chir Neurologie.* 17-060-A-50.

- **V.R. Pasupuleti, L. Sammugam, N. Ramesh, S.H. GanHoney, propolis, and royal jelly: acomprehensivereview of theirbiological actions and healthbenefitsOxida. Med. Cell. Longev., 2017 (2017), pp. 1-21**
-
-
- **Vilariño-Güell C, Wider C, Ross OA, Dachsel JC, Kachergus JM, Lincoln SJ.(2011) .VPS35 mutations in Parkinson disease. Am J Hum Genet. 89:162–7.**
- **Vilarino-Guell, C. Alex Rajput, Austen J. Milnerwood, Brinda Shah, Chelsea Szu-Tu, Joanne Trinh, Irene Yu, Mary Encarnacion, Lise N. Munsie, Lucia Tapia(2013) DNAJC13 mutations in Parkinson disease. Hum. Mol. Genet. 23, 1794–1801.**

W

- **W.C. Nichols, N. Pankratz, D. Hernandez, C. Paisan-Ruiz, S. Jain, C.A. Halter, V.E. Michaels, T. Reed, A. Rudolph, C.W. Shults, A. Singleton, T. (2005) . Foroud, Genetic screening for a single common LRRK2 mutation in familial Parkinson's disease, Lancet 365 410–412.**
- **Wakabayashi K, Ishikawa A, Nagai H, Saito M, Maruyama M, Takahashi T, Ozawa T, Tsuji S, Taka Hashi H. délétion de l'exon 4 dans le gène de la parkine. Mov Disord 2000; 15ÿ: 884–8.**
- **Wider C, Foroud T, Wszolek Zk. (2010). Implications cliniques de la découverte de gènes dans la maladie de Parkinson et le parkinsonisme. Mov Disord;25:S15-S20.**
- **Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW . (2013) . The CamPaIGN study of Parkinson’s disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. J Neurol Neurosurg Psychiatry. Vol 84(11):1258–1264.**
- **Wonggf,Gray CS,Hassanein RS. (1991), Environmentalrisk factors in siblings with Parkinson’s disease. Arch Neurol;48:287–289.**

Y

- **Y. Inoue, H. Hara, Y. Mitsugi Et Eijiyamaguchi. Tetsurokamiya. Akichikaitoh. Tetsuoadachi. (2018).“4-Hydroperoxy-2-decenoic acid ethyl ester protects against 6-hydroxydopamine-induced cell death via activation of Nrf2-ARE and eIF2 α -ATF4 pathways,” *Neurochemistry International*, vol. 112, pp. 288–296,**
- **Y. Wang, J. Gao, Y. Miao. (2014).“La pinocembrine protège les cellules SH-SY5Y contre la neurotoxicité induite par le MPP+ par la voie apoptotique mitochondriale”, *Journal of Molecular Neuroscience* , vol. 53, non. 4, p. 537–545.**
- **Youle Rj, Narendra Dp (2011) Mechanisms of mitophagy. Nat Rev Mol Cell Biol 12:9–14.**

- **Y. Al Naggar, J.P. Giesy, M.M. Abdel-Daim, M.J. Ansari, S.N. Al-Kahtani, G. Yahya** Fighting against the second wave of COVID-19: can honeybee products help protect against the pandemic? *Saudi J. Biol. Sci.*, 28 (2021), pp. 1519-1527

Z

- **Zadikoff C, Fox Sh, Tang-Wai Df.** (2008). Une comparaison du mini examen de l'état mental à l'évaluation cognitive de Montréal dans l'identification des déficits cognitifs dans la maladie de Parkinson. *Troubles du mouvement : journal officiel de la Movement Disorder Society.* ; 23 (2):297–299
- **Zarranz, J.J. Javier Alegre MD, Juan C. Gómez-Esteban MD, Elena Lezcano Phd, Raquel Ros Phd, Israel Ampuero Phd, Lídice Vidal Phd, Janet Hoenicka Phd, Olga Rodriguez MD, Begoña Atarés MD, Verónica Llorens MD, Estrella Gomez Tortosa MD, Phd, Teodoro Del Ser MD, Phd, David G. Muñoz MD, Phd, Justo G. De Yebenes Md.** (2004) The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann. Neurol.* 55, 164–173.
- **Zhang, Y., Gao, J., Chung, K.K., Huang, H., Dawson, V.L. And Dawson, T.M.** (2000) Parkin functions as an E2-dependent ubiquitin-protein ligase and promotes the degradation of the synaptic vesicle-associated protein, CDCrel-1. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* , 97 , 13354 –13359.
- **Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Matthew Farrer. Sarah Lincoln. Jennifer Kachergus .Mary Hulihan. Ryan J. Uitti. Donald B. Calne.** (2004). Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* ; 44 : 601-7.
- **Zimprich, A. Anna Benet-Page. Walter Struhal . Elisabeth Graf . Sebastian H. Eck . Marc N. Offman . Dietrich Haubenberger . Sabine Spielberger. Eva C. Schulte. Peter Lichtner . Shaila C. Rossle . Norman Klopp . Elisabeth Wolf . Klaus Seppi . Walter Pirker . Stefan Presslauer . Brit Mollenhauer . Regina Katzenschlager . Thomas Foki . Christoph Hotzy . Eva Reinthaler . Ashot Harutyunyan . Robert Kralovics . Annette Peters . Fritz Zimprich, Thomas Brucke, Werner Poewe, Eduard Auff , Claudia Trenkwalder, Burkhard Rost, Gerhard Ransmayr, Juliane Winkelmann , Thomas Meitinger, And Tim M. Strom** (2011) A mutation in VPS35, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset Parkinson disease. *Am. J. Hum. Genet.* 89, 168–175.

ANNEXES

MALADIE DE PARKINSON

QUESTIONNAIRE

1. **Nom** :
2. **Prénom** :
3. **Domicile** I__ I__ II__ I__ II__ I__ I__
4. **Age**: I__ I__ I__
5. **Sexe** : 1. *Femme*, 2. *Homme* I__ I__
6. **Statut marital** : 1. *Célibataire*, 2. *Marié*, 3. *Séparé/divorcé*, 4. *Veuf / veuve* I__ I__
7. **Savez-vous lire, écrire, suffisamment pour vous débrouiller dans la vie ?** 1. *Oui*, 2. *Non*..... I__ I__
8. **Activité professionnelle** : 1. Sans profession, 2. Etudiant, 3. Ménagère/ mère au foyer, 4. Ouvrier, 5. Commerçant, 6. Fonctionnaire, 7. Fermier/agriculteur, 8. Pêcheur, 9. Fermier, 10. Retraité (pension), 11. Enseignant, 12. Autre (spécifier)
9. **Facteurs de risque**: 1. HTA, 2. Diabète, 2. Tabac, 3. Alcool, 4. Autres I__ I__
10. **Facteurs de risque** : 1. **Age**, 2. Sexe féminin, 3. Facteurs cardiovasculaires, 4. environnementaux (Pollution, Toxiques, médicaments...), 5. Troubles du sommeil, 6. Faible niveau d'instruction, 7. **Traumatisme crânien**..... I__ I__
11. **Cas similaires dans la famille** :
- a. Nombre de cas : I__ I__ I__
- b. Vivant(e) /Décédé(e) I__ I__ I__
12. **Age de début des troubles** I__ I__ I__
13. **Symptômes les plus préoccupants**.....
- "Parmi tous les symptômes ou éléments ayant trait au problème, lesquels de ceux-ci vous semble les plus préoccupants ?(Présenter tous les symptômes retenus par le sujet)
- | | | |
|---|------------------------------------|--|
| 1. Oubli de faits récents | 8. Non reconnaissance de soi | 15. Problèmes conjugaux |
| 2. Difficulté à apprendre/retenir | 9. Perte dans l'espace et le temps | 16. Perte du travail et salaires |
| 3. Difficulté à nommer des choses | 10. Changement de caractère | 17. Réduction du revenu perso ou familial |
| 4. Difficulté à réaliser des mouvements | 11. Troubles de la fluence verbale | 18. Tristesse, anxiété, inquiétude, peur |
| 5. Perte des gestes du quotidien | 12. Insomnie | 19. Soucis quant à l'évolution de la maladie |
| 6. Non reconnaissance des objets | 13. Isolement social | 20. Autres |
| 7. Non reconnaissance des personnes proches | 14. Stigmatisation | 21. Ne peut pas dire |

Choisir les symptômes les plus préoccupants d'après la liste ci-dessus, et noter son numéro |__|__|__|

14. Examens para cliniques spécialisés.....

- a. Imagerie morphologique (IRM cérébrale)
- b. Imagerie fonctionnelle (TEP /TEMP)

15. Tests neuropsychologiques :.....

- 1. Le *Mini-Mental State Examination* (MMS) ou Test de *Folstein* : **Score/30**.....I__I
- 2. Les épreuves portant sur le langage
- 3. Test des 5 mots de Dubois
- 4. Le test de Lawton
- 5. Le test de la BREF
- 6. Le test de l'horloge
- 7. Test de la FCRST :

16. Traitement

17. Evolution

MALADIE DE PARKINSON

QUESTIONNAIRE « Api thérapeutique »

1. Nom :
2. Prénom :
3. Domicile I__ I__ II__ I__ II__ I__ I__
4. Age: I__ I__ I__
5. Sexe : 1. Femme, 2. Homme I__ I__
6. Statut marital : 1. Célibataire, 2. Marié, 3. Séparé/divorcé, 4. Veuf / veuve I__ I__
7. Savez-vous lire, écrire, suffisamment pour vous débrouiller dans la vie ? 1. Oui, 2. Non..... I__ I__
8. Activité professionnelle : 1. Sans profession, 2. Etudiant, 3. Ménagère/ mère au foyer, 4. Ouvrier, 5. Commerçant, 6. Fonctionnaire, 7. Fermier/agriculteur, 8. Pêcheur, 9. Fermier, 10. Retraité (pension), 11. Enseignant, 12. Autre (spécifier
9. Facteurs de risque: 1. HTA, 2. Diabète, 2. Tabac, 3. Alcool, 4. Autres I__ I__
10. Facteurs de risque: 1. Age, 2. Sexe féminin, 3. Facteurs cardiovasculaires, 4. environnementaux (Pollution, Toxiques, médicaments...), 5. Troubles du sommeil, 6. Faible niveau d'instruction, Traumatisme crânien..... I__ I__
11. Age de début des troubles I__ I__ I__
12. Symptômes les plus préoccupants Avant le traitement « Api thérapeutique »
 "Parmi tous les symptômes ou éléments ayant trait au problème, lesquels de ceux-ci vous semble le plus préoccupants ? (Présenter tous les symptômes retenus par le sujet)

Etape 1 :

Répondez par oui ou non Avant le traitement Api thérapeutique et avec (ou) sans médicament

1. Le traitement donné :

2. Pensez-vous que vos Symptômes ont disparus ou diminué

Tremblement	
Rigidité	
Akinésie	
Hypertonie	
Autre	

