

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

**Étude statistique descriptive de la maladie de Parkinson
dans la région de l'Est algérien**

Présenté et soutenu par : BENARAB Ouissem
BERNOU Amina Ines

Le 01/07/2018

Jury d'évaluation :

Président : SATTA Dalila - Prof - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Encadreur : GHARZOULI Razika - MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Examineur : REZGOUNE Mohamed Larbi - MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Année universitaire
2017 - 2018

Nous remercions, en premier lieu, le bon Dieu, le tout puissant et l'Omniscient de nous avoir données le courage et la patience pour finaliser ce travail.

Remerciements

Nous remercions vivement *Dr. GHARZOULI Razika*, notre encadreur, de nous avoir guidées, encouragées, soutenues, orientées avec justesse et d'avoir été disponible tout le temps pour répondre à nos questions.

Nous remercions également *Pr. SATTA Dalila*, responsable de la spécialité de Génétique, d'avoir accepté de nous faire l'honneur de présider le jury de ce mémoire et de nous avoir transmises sa passion pour la génétique.

Un très grand merci à *Dr. REZGOUNE Mohamed Larbi*, l'examineur de ce mémoire, pour son savoir, pour sa générosité sans bornes, pour ses conseils précieux qui nous ont accompagnées tout au long de notre parcours en génétique.

Nous tenons à remercier chaleureusement *Pr. Hamri Abdelmadjid* chef du service de neurologie du CHU-Constantine *et Mme. Kiniouar Soumaya*, résidente au niveau du CHU-Constantine, sans oublier de remercier tout le staff travaillant au sein de la polyclinique Sissaoui-Constantine, pour nous avoir accueillies et d'avoir permis que le travail avec eux soit fluide et aisé.

Un très grand et vif merci au *Dr. Alliouech Ahmed*, médecin en neurologie, pour son accueil chaleureux, ses conseils, son savoir et son soutien qui nous ont énormément aidées dans notre étude.

Nous tenons à remercier, enfin, toute l'équipe de génétique de l'Université des frères Mentouri-Constantine et toute personne ayant contribué de loin ou de près à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Tout d'abord, je remercie Dieu le tout puissant, de nous avoir donné la possibilité de pouvoir réaliser cet humble travail.

Je dédie ce travail à :

Mes chers parents, sans vous rien de cela n'aurait été possible. Merci pour votre soutien et encouragement tout au long de cette période et pendant toutes mes années d'études, votre patience, votre aide, votre écoute et vos bons conseils. Que dieu vous garde en bonne santé.

Mes petites sœurs Romeïssa et Wissem, pour vos encouragements et tous ces moments de délires partagés ensemble. Je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur et de réussite.

A la mémoire de mon cher grand père, l'exemple du combattant héro, qui vit toujours dans mon cœur, j'espère te rendre fier de moi de là où tu es.

Mes très chers grands parents, qui ont toujours su m'apaiser par leurs tendresse et sagesse, ainsi que leurs prières qui m'accompagnent au quotidien. Que dieu vous prête longue vie.

*Ma sœur de cœur, ma confidente, celle qui a toujours été là pour moi...
Ma chère Nihed...*

A toute ma famille et mes proches du plus grand au plus petit...

A la meilleure partenaire de travail que je puisse avoir, avec qui j'ai pris un immense plaisir de partager la réalisation de ce modeste travail, ma chère amie Wissem...

A celles qui ont été la source de mes fous rires, avec qui j'ai créé les meilleurs souvenirs, celles qui sont devenues ma deuxième famille, Yasmîna, Maroua et Ahlem...

Et en fin, je tiens à dédier cet humble travail à toute personne touchée par le Parkinson. Courage à eux et à leurs familles ... Que dieu, le tout puissant soit avec eux.

Inès

Dédicaces

Je remercie Dieu le tout puissant, le tout miséricordieux de nous avoir permises et de nous avoir aidées à réaliser cet humble travail.

Je dédie ce travail à la belle âme de ma grand-mère Mama Lella qui m'a quittée il y'a plusieurs années, mais qui continue, toujours, à illuminer mon chemin avec ses prières... Que dieu nous réunisse dans son vaste paradis...

À ma source de courage et de dignité, ma maman chérie Rahima...

À ma source de tendresse et de sérénité, Mama Leloucha...

À mon cher papa, celui qui m'a appris de poursuivre mes rêves...

À mon cher oncle Rachid, qui a fait de mon enfance la meilleure qu'elle puisse être...

À mes chers frangins Hichem et Fares...

À mon frère et mes deux sœurs d'une autre maman, mon cher Issam et mes très chères Amel et Samia...

À ma compagne de route, ma camarade de combat, ma coéquipière avec qui le travail fut un grand plaisir, ma chère Ines...

À ma raison de sourire qui m'est très chère, ma deuxième famille, mes confidentes, Ahlem, Maroua A., Maroua B., Maroua K., Sabrina et Yasmína...

Aux âmes de mes chères tantes, très braves, ayant combattu la maladie jusqu'au dernier souffle...

Je dédie en fin, cet humble travail avec tous mes vœux de santé et de bonheur à tous les parkinsoniens et à toute personne luttant contre une maladie quoi qu'elle soit... Que dieu apaise vos maux.

Wissem.

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 l'Est, ce qui justifie le choix de notre thème. Notre étude statistique descriptive se base sur l'analyse de données médicales de 150 patients parkinsoniens, dont l'âge de l'atteinte moyen est d'environ 56 ans, et dont nous signalons une prédominance masculine avec un sexe-ratio de 1,45, 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 dans l'évolution des symptômes. Nous avons, enfin, tenu compte de la part de l'hérédité dans l'apparition de la maladie en traçant des arbres généalogiques pour les cas de Parkinson familial.

Mots clés : Maladie neurodégénérative, Parkinson, Akinésie, *PRKN*, *LRRK2*, Dopa-thérapie.

Abstract

Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disorder in the world following Alzheimer's disease and it is becoming increasingly prevalent in Algeria. Publications dealing with Parkinson's are seen infrequently in Algeria, notably in the Eastern region, which justifies our choice of this topic of study. Our study is based on the analysis of medical data of 150 Parkinsonian patients, whose average age of onset is about 56 years of age. In this study, we note a male predominance with a sex-ratio of 1.45, the presence of personal (Arterial Hypertension, diabetes...) and familial medical history as well as the presence of environmental factors such as smoking and occupation that may be involved in the disease. We also report how the condition of patients evolve with treatment including L-dopa. Lastly, we considered the part of heredity in the appearance of the disease by tracing family trees for cases of familial Parkinson's.

Key words: Neurodegenerative disease, Parkinson's disease, Akinesia, *PRKN*, *LRRK2*, L-Dopa therapy.

مرض باركنسون هو ثاني أكثر الاضطرابات العصبية الإنتكاسية شيوعا في العالم بعد مرض الزهايمر و قد أصبح أكثر فأكثر انتشارا في الجزائر. قلة الأبحاث التي تنطرق إلى هذا المرض في الجزائر و خاصة في المنطقة الشرقية دفعتنا إلى إجراء هذه الدراسة الإحصائية الوصفية التي تستند على تحليل البيانات الطبية لمئة و خمسين شخصا مصابا بهذا المرض، حيث تبين معنا أن السن المتوسط لظهور المرض يقارب 56 عاما مع وجود غلبة لعدد الذكور مقارنة بالإناث مع نسبة جنس مقدرة ب 1.45، وكذا وجود سوابق مرضية شخصية (مثل ارتفاع ضغط الدم و داء السكري) و عائلية فضلا عن عوامل أخرى قد تكون ذات صلة بظهور و تطور المرض مثل التدخين والعوامل المهنية. قمنا كذلك بالإشارة في هذه الدراسة إلى العلاج و فعاليته في تحسن حالة المرضى و خاصة العلاج بليفودوبا. أخيرا ، أخذنا في الاعتبار دور الوراثة في ظهور المرض عن طريق إنشاء شجرة العائلة للحالات المصابة بالباركنسون العائلي.

الكلمات المفتاحية: الأمراض العصبية الإنتكاسية، باركينسون، الشلل الرعاشي، تعذر الحركة، *PRKN*، *LRRK* ، ليفودوبا.

Tables des matières

Remerciements	
Dédicaces	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Liste des figure et tableaux	
Abréviations et acronymes	
Introduction	1

I. Partie Bibliographique

Chapitre 1 : Généralités sur la maladie de Parkinson	
1.1. Définition	3
1.2. Historique	3
1.3. Épidémiologie	5
Chapitre 2 : Aspect clinique de la maladie de Parkinson	
2.1. Anatomopathologie	7
2.2. Physiopathologie	9
2.3. Symptômes	10
2.3.1. Signes précliniques	10
2.3.2. Signes cliniques	10
2.4. Diagnostic clinique	12
Chapitre 3 : Génétique de la maladie de Parkinson	
3.1. Formes monogéniques	13
3.1.1. Formes autosomiques dominantes.....	14
3.1.2. Formes autosomiques récessives	25
3.2. Gènes de susceptibilité	35
3.3. Implication de la mitochondrie dans la maladie de Parkinson	37
3.4. Épigénétique	40
3.5. L'environnement et la maladie de Parkinson	42
3.6. Diagnostic génétique	44
3.7. Conseil génétique	46

Chapitre 4 : Traitement	
4.1. Traitement médicamenteux	47
4.2. Traitement chirurgical	48
4.3. Thérapie cellulaire	49
4.4. Thérapie génique	51

II. Partie Pratique

1. Méthodes et patients	54
2. Résultats et discussion	55
2.1. Âge de début.....	55
2.2. Répartition selon le sexe	56
2.3. Sémiologie.....	57
2.3.1. Signes de début.....	57
2.3.2. Symptômes au cours de la maladie	58
2.3.2.1. Signes moteurs	58
2.3.2.2. Signes non moteurs	59
2.4. Historique médical	61
2.4.1. Antécédents personnels	61
2.4.2. Antécédents familiaux	63
2.5. Mode de vie	66
2.5.1. Milieu professionnel	66
2.5.2. Tabagisme.....	67
2.6. Traitement	68
2.7. Evolution de la maladie après traitement	70
Conclusion et perspectives	72
Bibliographie	73
Annexes	

Listes des figures et tableaux

Figure 1 : Schéma d'une coupe transversale du cerveau humain	7
Figure 2 : Dépigmentation de la substance noire.....	8
Figure 3 : Corps de Lewy	9
Figure 4 : Représentation schématique de <i>SNCA</i>	15
Figure 5 : Représentation schématique du gène <i>LRRK2</i>	18
Figure 6 : Représentation schématique de certaines mutations <i>PRKN</i>	27
Figure 7 : Les différentes mutations du gène <i>PINK1</i>	28
Figure 8 : Les différentes mutations du gène <i>DJ-1</i>	30
Figure 9 : Mitophagie médiée par PINK1 et Parkine	39
Figure 10 : Répartition des patients selon l'âge de début.....	55
Figure 11 : Répartition des patients selon le sexe	56
Figure 12 : Répartition des patients selon les signes de début	57
Figure 13 : Répartition des patients selon les signes moteurs	58
Figure 14 : Répartition des patients selon les signes non moteurs	59
Figure 15 : Répartition selon la présence d'antécédents médicaux personnels	61
Figure 16 : Arbre généalogique de la famille (A)	64
Figure 17 : Arbre généalogique de la famille (B)	64
Figure 18 : Arbre généalogique de la famille (C)	65
Figure 19 : Répartition des patients travailleurs selon la profession	66
Figure 20 : Répartition selon le statut tabagique.....	67
Figure 21 : Répartition selon la durée du tabagisme	67
Figure 22 : Répartition selon le traitement	69
Figure 23 : Répartition selon la progression de la maladie après traitement	70
Tableau 1 : Répartition selon les antécédents personnels.....	61
Tableau 2 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux.....	63

Abréviations et acronymes

α -syn : α -synucléine

6-OHDA : 6-Hydroxydopamine

AADC : Amino-décarboxylase aromatique

AADV : Vecteurs dérivés de virus adéno-associés

AD : Autosomique Dominant

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADNmt : ADN mitochondrial

ANK : Ankyrin repeat

APOE : Apolipoprotéine E

AR : Autosomique Récessif

ARM : Armadillo

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

ATP : Adénosine Triphosphate

ATP13A2 : Adénosine TriPhosphatease type 13A2

ATXN : Gène de l'ataxie

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CL : Corps de Lewy

COR : C-terminal Of ROC

CPN : Cellules Précurseurs Neurales

CSE : Cellules Souches Embryonnaires

CSM : Cellules Souches Mésenchymateuses

CSPi : Cellules souches pluripotentes induites

CYP2E1 : Cytochrome P450 2E1

DCL : Démence à Corps de Lewy

DNMT1: DNA methyltransferase

DUB : Deubiquitinating enzyme

eIF: Eucaryotik translation Initiation Factor

EIF4G1: Eucaryotik translation Initiation Factor 4 Gamma 1

FBD : F-Box Domain

FBXO7 : F-box protein only 7

FP : Fbxo7/PI31

GABA : Acide Gamma-Aminobutyrique

GAD : Glutamate Décarboxylase

GAK : cyclin G Associated Kinase

GBA : Gène de la glucocerebrosidase

GDNF : Glial cell-Derived Neurotrophic Factor

GPe : *Globus pallidus* externe

GPi : *Globus pallidus* interne

GWAS : Genome-Wide Associated Study

GYGYF2 : GRB10-interacting GYF protein 2

HTA : Hypertension Artérielle

IDDP : Inhibiteurs de la Dopa Décarboxylase Périphérique

IGF1 : Insulin-like Growth Factor 1

iPLA2 : Calcium-independent phospholipase A2

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LRR : Leucine-Rich Repeat

LRRK2 : Leucine-Rich Repeat Kinase 2

MAPT : Microtubule Associated Protein Tau

miARN : micro ARN

MLPA : Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

MO : Moelle Ossesue

MP : Maladie de Parkinson

MPTP : 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-TetrahydroPyridine

MTS : Mitochondria Targeting Sequence

MUL1 : Mitochondrial E3 Ubiquitin protein Ligase 1

NAT : N-acetylTransferase

NGC : Noyau Gris Central

NST : Noyau Sous Thalamique

OPA1 : Optic Atrophy type 1

PABP : Poly(A)-Binding Protein

PINK1: PTEN-Induced putative Kinase 1
PLAGA2 : Phospholipase A2 Group 6
PLAN : PLAG2A Associated Neurodegeneration
PM : Poids Moléculaire
POLG : Polymerase Gamma
PRKN : Gène de la Parkine
PRR : Prolin Rich Region
ROC : Ras Of Complex Protein
ROS : Reactive Oxygen Species
SCA : Ataxie Spinocérébelleuse
SCP : Stimulation Cérébrale Profonde
Sirt2 : Sirtuin-2
SKR : Syndrome de Kufor Rakeb
SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique
SN : Substance Noire
SNARE : Soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein Receptor
SNC : Système Nerveux Central
SNP: Single Nucleotide polymorphism
SNpc : Substance Noire *pars compacta*
SNpr : Substance Noire *pars reticulata*
SORL1 : Sortilin Related receptor 1
SORT1 : Gène codant la Sortiline
SPR : Sépiapterine Réductase
TA: Tremblement d'Action
TDM : Tomodensitométrie
TR : Tremblement de Repos
UBL : Ubiquitine-Like domain
UCH-L1 : Ubiquitine C-terminal Hydrolase-L1
VPS35 : Vacuolar Protein Sorting 35

Introduction

La maladie de parkinson (MP) est un trouble neurodégénératif progressif dont la prévalence augmente avec l'âge et touchant 1% de la population mondiale à l'âge de 60 ans. Elle 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**).

La MP est sporadique dans 90% des cas et son étiologie n'est pas exactement élucidée. La maladie est aujourd'hui qualifiée de multifactorielle : elle est le résultat d'un ensemble d'interactions gènes-environnement. La découverte des gènes comme *SNCA*, *PRKN*, *LRRK2*, *PINK1*, *DJ-1* et *VPS35* a permis de mieux comprendre la physiopathologie et la transmission de la maladie ainsi que leur rôle dans la fonction mitochondriale impliquée fortement dans le processus pathogénique. De plus, la part de l'environnement et encore l'épigénétique dans l'occurrence et/ou l'évolution de la MP a fait l'objet de plusieurs recherches au cours des dernières années.

En raison de l'âge avancé dont cette pathologie se produit et le fait qu'elle est plus invalidante que létale, l'élaboration d'un conseil génétique reste toujours limitée malgré l'identification de plusieurs gènes de susceptibilité tel que *MAPT* et *GBA*. Les recherches ont en revanche montré une possibilité d'exploiter des outils de diagnostic moléculaire pour certains gènes permettant une détection précoce de la maladie et plus de certitude.

En 2013, l'office national des statistiques a estimé que les individus âgés de plus de 60 ans représentent 8 % de la population algérienne, et ce chiffre est en progression constante et synchrone avec l'augmentation de la prévalence de la MP (**Beghdadli et al., 2016**). Cependant, les études et même les publications traitant du Parkinson en Algérie sont rares, notamment dans la région de l'Est, lorsqu'on parle du trouble neurodégénératif le plus répandu après l'Alzheimer. Cette raison nous a incitées à élaborer cette étude.

Dans ce travail, nous avons récapitulé les progrès considérables ayant été réalisés au cours des dernières décennies concernant cette pathologie dans deux grandes parties ; la première étant une étude bibliographique résumant les différents éléments de recherche évoqués dans la littérature, en traitant la clinique, l'étiopathogénie y compris l'aspect génétique, les mécanismes moléculaires et environnementaux impliqués, en arrivant enfin aux différentes approches thérapeutiques abordées à ce jour.

La deuxième partie étant une étude statistique descriptive rétrospective, effectuée sur des données de 150 patients de la région Est algérienne, où nous avons abordé plusieurs paramètres que nous pensons être associés avec la MP. D'abord, nous avons commencé par analyser comment l'âge de début affecte le développement de la maladie, ainsi que la différence de sexe et la sémiologie. Ensuite, nous avons discuté les différents antécédents médicaux des patients, qu'ils soient personnels ou familiaux afin de discerner les formes familiales des sporadiques. Puis, nous avons tenu compte de l'implication de l'environnement en étudiant le mode de vie des patients sur le plan professionnel ainsi que leur consommation du tabac. À la fin de cette partie, nous avons analysé la thérapie que ces patients ont subie ainsi que son efficacité en évaluant leurs états d'amélioration, de stabilisation ou de régression.

L'objectif de ce travail est de mettre en avant les différents facteurs génétiques et environnementaux impliqués dans la survenue et/ ou l'évolution de la MP, ainsi que les différentes approches thérapeutiques utilisés jusqu'à présent dans la lutte contre cette maladie. Le but général de cette étude reste l'apport d'un plus à la compréhension et à la familiarisation avec cette maladie pour une meilleure prise en charge de la population parkinsonienne grandissant rapidement avec le vieillissement de la population algérienne.

I. Partie Bibliographique

Chapitre 1 : Généralités sur la maladie de Parkinson

1.1. Définition

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative, progressive et chronique ayant un large spectre de caractéristiques motrices et non motrices qui ont un impact, à des degrés variables, sur la fonction. C'est la forme la plus fréquente du parkinsonisme, un terme plus complexe qui englobe un groupe de symptômes moteurs : le tremblement, le ralentissement du mouvement et la rigidité musculaire (**Pubmed health, 2015; DeMaagd et Philip, 2015**).

Les symptômes moteurs de la MP sont attribués à la perte de neurones dopaminergiques du striatum, bien que la présence de symptômes non moteurs appuie la perte neuronale dans les zones non dopaminergiques. D'une manière générale, il s'agit de dysfonctionnements dans la substance noire « *substantia nigra* » (**DeMaagd et Philip, 2015**).

La MP affecte principalement les personnes âgées au-delà de 50 ans, mais des formes touchant les jeunes adultes existent (**Pubmed health, 2015; DeMaagd et Philip, 2015**).

Dans la majorité des cas, la MP est sporadique mais il existe de rares cas (10%) où elle se présente sous forme héréditaire (**Bourdenx, 2015**).

1.2. Historique

La MP a été décrite pour la première fois en 1817 par le Dr. James Parkinson, comme une «paralysie tremblante». Dans son œuvre " Un essai sur la paralysie tremblante ", il a identifié six cas; il a examiné trois d'entre eux et a observé les trois autres dans les rues de Londres (**Jankovic, 2008**).

Plus de 50 ans plus tard, Jean-Martin Charcot a donné crédit à Parkinson en se référant à la maladie comme la maladie de Parkinson (**DeMaagd et Philip, 2015**). Dans son enseignement à la Salpêtrière, il approfondit les descriptions de Parkinson et distingue la bradykinésie comme une caractéristique distincte de la maladie (**Goetz, 2011**).

Charcot et ses étudiants ont décrit le spectre clinique de cette maladie en notant le tremblement, la rigidité et l'akinésie. Ils ont également décrit en détail la dysautonomie et la douleur qui peuvent accompagner la MP (**Goetz, 2011**).

En 1919, il a été reconnu que les patients atteints de MP perdent des cellules dans la substance noire (**Jankovic, 2008**).

En 1957, Carlsson et ses collègues de la Suède, ont identifié la dopamine en tant que neurotransmetteur putatif dans la MP (**Jankovic, 2008**).

La découverte par Ehringer et Hornykiewicz en 1960, que les concentrations de la dopamine sont nettement diminuées dans le striatum des patients atteints de MP, ouvrit la voie aux premiers essais de la lévodopa chez des patients de la MP l'année suivante, et attribua la récompense de Carlsson par un prix Nobel de médecine en 2000 (**Jankovic, 2008**).

1.3. Épidémiologie

La MP est la deuxième maladie dégénérative du système nerveux la plus commune après l'Alzheimer. Plusieurs études rapportent des données sur l'épidémiologie de cette pathologie, et qu'en étant de qualités méthodologiques variables, elles permettent une approche satisfaisante de sa prévalence et son incidence (**Tysnes et Storstein, 2017**).

La fréquence de la MP est 2 à 5 fois plus élevée dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement. Généralement, les plus basses prévalences sont observées dans les pays orientaux et africains alors que les plus hautes concernent les pays occidentaux et les sujets caucasiens. Des exceptions existent, elles concernent le Danemark et la Suède qui bénéficient de faibles prévalences (**Gateff, 2009**).

Au niveau européen, 1,2 millions de personnes sont atteintes de la MP dont 150 000 patients en France en 2013. Selon une méta-analyse, cette pathologie atteindrait 1,7% de la population après 65 ans, allant de 0,6% entre 65 et 69 ans à 2,6% entre 85 et 89 ans (**Gateff, 2009; Benhammou et Benyoucef, 2014**).

Le taux d'incidence annuel de la MP standardisé selon l'âge a été estimé dans les pays à revenu élevé de 14 pour 100 000 personnes, et de 160 pour 100 000 personnes de 65 ans et plus. L'espérance de vie concernant les patients âgés de 40 ans aux États-Unis est de 2% pour les hommes et de 1,3% pour les femmes. (**Ascherio et Schwarzschild, 2016**).

La prévalence de la MP ajustée selon l'âge qui reflète à la fois l'incidence et la mortalité, semble être plus faible en Afrique qu'en Europe, en Asie et aux deux Amériques. Les données d'une étude réalisée aux États-Unis sur l'incidence selon la race ou l'origine ethnique sont rares. Elle se trouve plus élevée chez les noirs que chez les blancs. Une deuxième étude effectuée sur 100 000 personnes, ajustée selon l'âge et le sexe, montre que l'incidence est plus élevée chez les hispaniques (16,6), suivie par les blancs non hispaniques (13,6), les asiatiques (1,3) et les noirs (10,2) (**Ascherio et Schwarzschild, 2016**).

Une diminution annuelle de 6 % du taux de l'augmentation de la MP a été signalée au Royaume-Uni de 1999 à 2009, ainsi qu'une diminution aux Pays-Bas et à Rotterdam entre 1990 et 2000 a été rapportée. Cependant, une augmentation a été détectée de 1976 à 2005 aux États-Unis (**Ascherio et Schwarzschild, 2016**).

En Afrique, la prévalence de la MP varie de 7 à 436/100 000 personnes. Il semble que la maladie est plus fréquente au Nord d'Afrique qu'en Afrique subsaharienne, mais il n'y a pas assez de données

pour le confirmer. En Algérie, près de 5000 patients ont été estimés en 2010 (**Benhammou et Benyoucef, 2014; Gams Mass et al., 2018**).

❖ Age de début et sexe-ratio

L'incidence de la MP est faible avant l'âge de 50 ans mais elle augmente rapidement avec l'âge pour atteindre son sommet vers 80 ans (**Ascherio et Schwarzschild, 2016**).

- ✓ Parkinson Juvénile : très rare et survient avant l'âge de 20 ans, à origine héréditaire avec mutation de la Parkine, ou à cause de la maladie de Wilson.
- ✓ Parkinson précoce : représente 10% des cas, survient avant l'âge de 40 ans.
- ✓ Un début entre 40 et 75 ans survient dans 80% des cas.
- ✓ Un début plus rare après l'âge de 80 ans (**Gateff, 2009**).

Le rapport d'incidence homme : femme varie entre environ 1,3 et 2 dans la plupart des études, mais des taux aussi bas que 0,95 ont été observés en Asie (**Ascherio et Schwarzschild, 2016**).

Chapitre 2 : Aspect clinique de la maladie de Parkinson

2.1. Anatomopathologie

Plusieurs structures cérébrales sont impliquées dans la motricité. Les noyaux gris centraux (NGC) aussi connus sous le nom de « ganglions de la base » jouent le rôle de contrôle central. Ils assurent la régulation de l'initiation des mouvements et comportent dans chaque hémisphère cérébral : le striatum qui est composé du noyau caudé et du putamen, le pallidum comportant le *globus pallidus* interne (GPi) et externe (GPe), le noyau sous thalamique (NST) et la substance noire ou locus niger qui se compose de la substance noire *pars compacta* (SNpc) et la substance noire *pars reticulata* (SNpr) (Fig.1) (OrouSego, 2016).

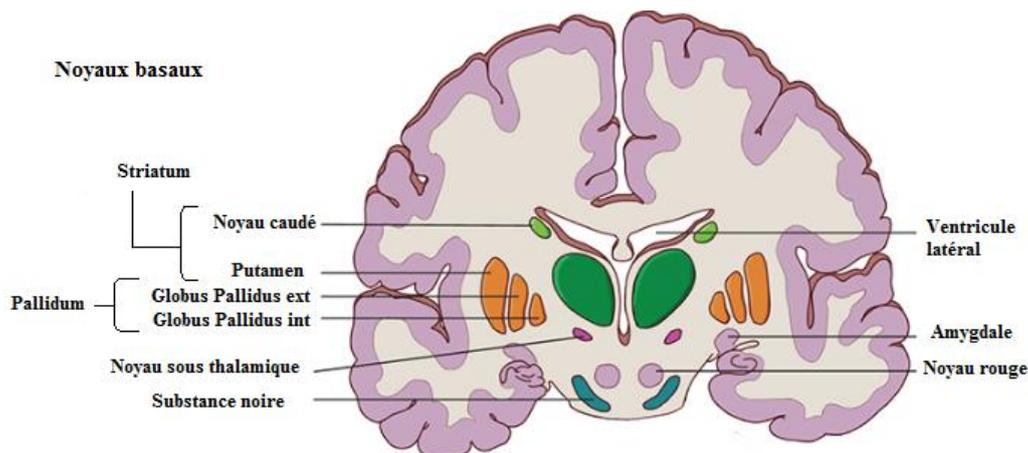


Figure 1. Schéma d'une coupe transversale du cerveau humain (Mosconi et Graham, 2017)

La MP est caractérisée par un processus lésionnel au niveau de la région de la substance noire avec une perte des neurones dopaminergiques et une dépigmentation (Benhammou et Benyoucef, 2014).

Sur le plan macroscopique, elle est caractérisée par une remarquable dépigmentation progressive de la substance noire (voir Fig.2). En effet, les neurones dopaminergiques de cette région contiennent la neuromélanine qui est responsable de leur couleur sombre, et ainsi, suite à la perte de ces cellules, il y'aura une dépigmentation (Orou Sego, 2016).

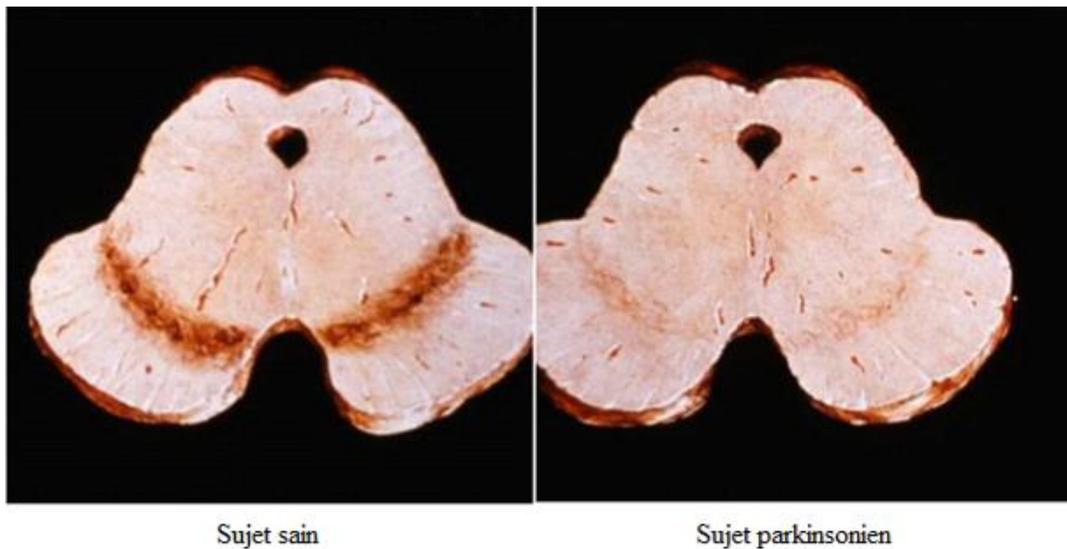


Figure 2. Dépigmentation de la substance noire (Benhammou et Benyoucef, 2014)

La dopamine produite par les cellules nerveuses est un messager chimique, dont l'un de ses rôles est de transmettre les impulsions électriques à travers les nerfs du cerveau vers les muscles. Ces impulsions contrôlent les mouvements et la destruction de neurones dopaminergiques réduit la capacité d'initier ou de coordonner les mouvements (PubMed Health, 2015).

Sur le plan microscopique, on remarque une dépopulation des neurones responsables de la production de la dopamine, avec un relâchement extracellulaire de la neuromélanine par les neurones atrophiques en petits dépôts. Les neurones qui restent sont atrophiques et contiennent des agrégats circulaires appelés Corps de Lewy (CL), qui sont composés principalement de : l' α -synucléine (α -syn), présente dans une conformation anormale (agissant selon un mécanisme de type prion) et sous forme insoluble, et aussi de neurofilament, de Parkine et d'ubiquitine (Orou Sego, 2016).

Les CL s'accumulent dans les neurones en entraînant leur destruction progressive, puis se propagent dans les autres régions du cerveau, de ce fait résulte le syndrome démentiel qui se caractérise par la perte de plusieurs fonctions cognitives, ce qu'on appelle la démence à corps de Lewy (DCL) (Orou Sego, 2016).

2.2. Physiopathologie

La MP est la cause d'une destruction sélective du système dopaminergique en grande partie, mais aussi d'une atteinte de neurones des systèmes non dopaminergiques à moindre degré. La perte des neurones dopaminergiques touche les neurones de la SNpc ce qui va engendrer la diminution de la concentration de la dopamine dans le striatum (**Benhammou et Benyoucef, 2014; DeMaagd et Philip, 2015**).

La perte de dopamine dans le striatum des patients parkinsoniens entraîne une activité accrue dans les circuits GPI / SNpr et un dysfonctionnement subséquent de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), conduisant à une inhibition du thalamus, ce qui réduit sa capacité à activer le cortex frontal, entraînant une diminution de l'activité motrice caractéristique de la maladie de Parkinson. De plus, la baisse du taux de la dopamine entraîne non seulement l'activité réduite du thalamus mais aussi une augmentation de l'activité cholinergique due à la perte de l'influence inhibitrice normale de la dopamine (**DeMaagd et Philip, 2015**).

Concernant les CL (Fig.3), il a été suggéré que leur formation pourrait être secondaire à des processus protéolytiques réfractaires impliquant une dégradation anormale ou une surproduction influencée par des mutations génétiques. En effet la formation des CL implique une production excessive de formes mal repliées de protéines d'ubiquitine qui sont impliquées dans le recyclage des protéines. Ces CL semblent jouer un rôle dans la neurodégénérescence caractéristique de la MP, avec différents types de lésions observées à différents stades de la maladie, et sont également associé à la démence (**DeMaagd et Philip, 2015**).

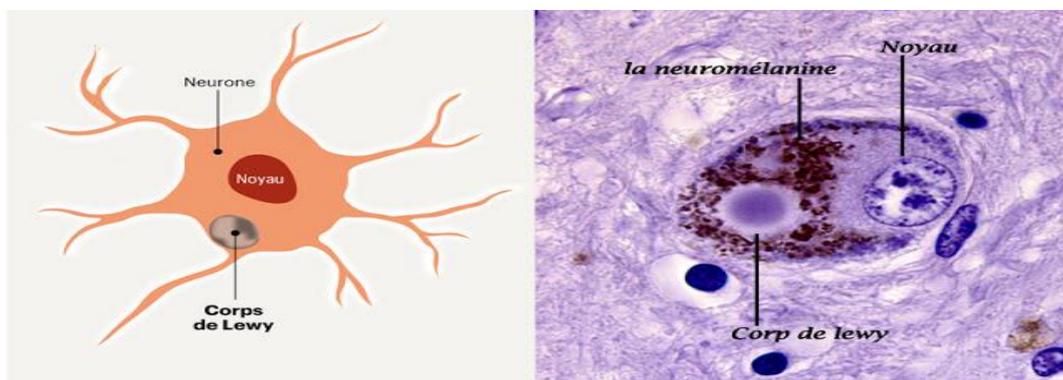


Figure 3. Corps de Lewy (**Pit, 2017**)

L'implication de l'inflammation dans la pathogenèse de la MP a également été soulignée, et en particulier le rôle des cytokines. Les réponses inflammatoires suite à la dégénérescence des neurones dopaminergiques peuvent jouer un rôle dans la maladie de Parkinson et contribuer à sa pathogenèse (**DeMaagd et Philip, 2015**).

2.3. Symptômes

2.3.1. Signes précliniques

Il existe un ensemble de symptômes qui apparaissent avant la manifestation clinique de la MP. Il s'agit notamment d'hyposmie (baisse d'olfaction), troubles de sommeil et troubles cardiaques (**Benhammou et Benyoucef, 2014**).

2.3.2. Signes cliniques

❖ Troubles moteurs

La MP est caractérisée par l'absence de la dopamine, un neurotransmetteur régulateur de la motricité qui, une fois absent, entraîne principalement les quatre symptômes cliniques suivants :

✓ Les troubles du mouvement

- **L'Akinésie** : les personnes affectées ont des difficultés à initier le mouvement, en ne pouvant effectuer que de petits pas et la marche devient difficile. Une fois qu'ils sont en mouvement, il devient de plus en plus difficile de s'arrêter de nouveau (**PubMed Health, 2015**).
- **L'Hypokinésie** : c'est la pauvreté du mouvement ; à mesure que la maladie progresse, les bras cessent de se balancer en marchant. En raison de l'activité réduite dans les muscles du visage, le visage devient de plus en plus semblable à un masque (**Benhammou et Benyoucef, 2014; PubMed Health, 2015**).
- **La Bradykinésie** : c'est la lenteur du mouvement. La prise avec les mains et les tâches qui exigent un certain degré de dextérité comme attacher les lacets deviennent plus difficiles. La parole devient calme et monotone et la déglutition devient également plus difficile (**Benhammou et Benyoucef, 2014; PubMed Health, 2015**).

✓ La rigidité musculaire

Souvent discrète au début, asymétrique, douloureuse et touchant principalement les extrémités. En particulier les bras, les jambes et le cou deviennent raides et tendus (**Benhammou et Benyoucef, 2014; PubMed Health, 2015**).

La rigidité est caractérisée par une résistance accrue ; si quelqu'un d'autre essaie de bouger les bras et les jambes de la personne, les muscles résistent habituellement, ne peuvent pas être déplacés et se raidissent encore plus pendant de telles tentatives (**PubMed Health, 2015**).

✓ **Tremblements au repos**

Discrets, intermittents, surviennent lors de postures de relâchement musculaire et diminuent durant le mouvement. C'est particulièrement commun entre les mains ce qui fait que l'écriture devient plus petite et moins claire (**Benhammou et Benyoucef, 2014; PubMed Health, 2015**).

Un quatrième signe clinique de la MP est **l'instabilité posturale** qui peut survenir tardivement dans l'évolution de la maladie. Elle peut être due à la perte des réflexes posturaux, et représente la cause la plus fréquente de chutes et contribue de manière significative au risque de fractures (**Jankovic, 2008**).

❖ **Signes non moteurs**

En plus de la triade des troubles moteurs, il existe un ensemble de signes qui touchent d'autres fonctions du corps :

- ✓ **Les signes dysautonomiques** : il s'agit du dysfonctionnement du système nerveux autonome, ce qui provoque (**Azulay et al., 2017**) :
 - Troubles cardio-vasculaires et respiratoires : à sévérité variable,
 - Troubles digestifs et génito-urinaires : constipation et troubles de la vessie,
 - Anomalies de la thermorégulation et de la sudation (hyper ou hypohidrose).
- ✓ **Troubles sensitifs** : il s'agit de sensations de douleurs qui surviennent tardivement dans la MP, ils peuvent être : dystoniques (contractures douloureuses des orteils), musculosquelettiques (douleurs des muscles paravertébraux), akathisiques (incapacité de rester immobile), et bien d'autres (**Brefel-Courbon et Ory-Magne, 2010**).
- ✓ **Troubles neuropsychiatriques et cognitifs** : nous citons (**Jankovic, 2008**) :
 - Démence : dysfonctionnement cognitif lent et progressif (apparaît 10 à 15 ans après la manifestation de la maladie) touchant le système mnésique, la pensée, le jugement et l'apprentissage. Elle est associée à l'anxiété, l'apathie, et également à des hallucinations.
 - Syndrome dépressif
 - Baisse de capacités de mémoire et ralentissement de la pensée
 - Sommeil perturbé : insomnie et réveils multiples.

2.4. Diagnostic clinique

Afin de distinguer la MP des autres troubles du syndrome parkinsonien, le clinicien effectue un diagnostic basé sur des critères cliniques ciblant principalement les symptômes moteurs cardinaux de la MP, qui sont en général le tremblement au repos, la bradykinésie, la rigidité ainsi que l'instabilité posturale (**Jankovic, 2008**). Pour assurer un diagnostic correct, les médecins effectuent parfois un test de L-Dopa pour voir si les symptômes diminuent après la prise du médicament par le patient, l'amélioration rapide est un signe de la MP (**PubMed Health, 2015**).

Comme il n'y a pas de tests définitifs pour confirmer le diagnostic de la MP, l'examen clinique doit comporter une évaluation des signes cliniques, une examination des antécédents du patient et un ensemble de tests afin d'exclure les diagnostics alternatifs tels que les tremblements essentiels, l'atrophie multisystématique et la maladie de la DCL (diagnostic différentiel) (**DeMaagd et Philip, 2015**).

L'examen clinique doit être renforcé par certains tests complémentaires (**Benhammou et Benyoucef, 2014; PubMed Health, 2015; DeMaagd et Philip, 2015**) :

- ✓ L'olfactométrie : est réalisée dans le but de détecter une éventuelle diminution de l'odorat, car il a été démontré que les patients parkinsoniens présentent souvent une légère baisse de l'olfaction au stade précoce de la maladie.
- ✓ Les parkinsonismes médicamenteux : sont suggérés car un grand nombre de médicaments peuvent être en cause particulièrement les neuroleptiques.
- ✓ Scanner avec marquage radioactif de la dopamine (DAT-Scan) : permet d'apercevoir la quantité de dopamine présente dans le striatum et le locus niger, ainsi un déficit en dopamine au niveau de ces régions est révélateur de la MP.
- ✓ L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomodensitométrie (TDM) : effectuées pour exclure d'autres maladies comme par exemple l'hydrocéphalie.

Chapitre 3 : Génétique de la maladie de Parkinson

Malgré le nombre important d'études consacrées à cette pathologie, les causes précises de la maladie de Parkinson ne sont pas encore élucidées jusqu'à présent. Les médecins et les scientifiques estiment que l'origine de la maladie est complexe et multifactorielle, c'est-à-dire que parmi ces causes il existe des prédispositions génétiques auxquelles s'ajoutent des facteurs environnementaux, mais cela n'indique pas forcément que le Parkinson est considéré comme maladie héréditaire. Cependant il existe bien des formes familiales monogéniques (environ 10% des cas) qui ont été identifiées durant les dernières années, suite à la découverte de plusieurs gènes et loci qui y sont impliqués et qui ont permis de mieux comprendre sa physiopathologie (**Lesage et Brice, 2010; Klein et Westenberger, 2012**).

Plusieurs années de recherche ont abouti à l'identification de plusieurs formes monogéniques qui sont de fréquence rares, causées par une seule mutation dans un gène hérité de façon dominante ou récessive, représentant 30% des cas familiaux et 3 à 5% des cas sporadiques. De plus, grâce aux études d'association pangénomiques (GWAS), qui permettent par l'étude de grandes populations de percevoir les facteurs de risques liés à des maladies complexes, plusieurs loci ont été associés à un risque élevé de développer la MP. En outre le séquençage récent de l'exome entier permet de proposer de nouveaux variants pathologiques (**Klein et Westenberger, 2012; Mutez et al., 2013; Lill, 2016**).

3.1. Formes monogéniques

Environ 5 à 10% des patients souffrent d'une forme monogénique de la MP où des mutations autosomiques dominantes surviennent dans plusieurs gènes dont les gènes *SNCA*, *LRRK2*, *VPS35* et *EIF4G1* et bien d'autres gènes associés à ces formes. En ce qui concerne les mutations autosomiques récessives, de nombreux gènes également sont touchés : *PINK1*, *DJ-1* et les mutations du gène de la Parkine qui représentent environ 50% des formes précoces de la pathologie (**Mutez et al., 2013; Lill, 2016**).

En effet, 18 loci chromosomiques ont été révélés liés à la MP appelés PARK et numérotés dans l'ordre chronologique de leur identification (PARK1, PARK2, PARK3...), dont certains ont été confirmés et d'autres non confirmés. Le gène causatif n'a pas été identifié pour tous les loci, tous les gènes identifiés contiennent des mutations causatives, c'est-à-dire des variations dans certains de ces gènes sont considérées comme des facteurs de risque génétique. (**Klein et Westenberger, 2012**).

3.1.1. Formes autosomiques dominantes

Dans les troubles autosomiques dominants (AD), un allèle mutant du gène est suffisant pour provoquer la maladie.

- **Les formes PARK1, PARK4 (SNCA)**

SNCA était le premier gène avec des mutations identifiées comme étant à l'origine d'une forme AD du Parkinson, suite à une analyse de liaison réalisée au sein d'une famille italienne. Le locus *PARK4* situé sur le chromosome 4q22.1, a été d'abord désigné comme une nouvelle région chromosomique associée à la MP, ensuite il s'est avéré identique à *PARK1* (4q22.1). Il a été montré que le gène *SNCA* s'étend sur 117 Kb, il contient 6 exons et code pour une protéine cytosolique abondante de 140 acides aminés : l' α -synucléine (**Klein et Westenberger, 2012; Mutez et al., 2013**).

Les patients présentant des mutations dans ce gène ont habituellement un Parkinson à début précoce (≤ 50 ans), avec une réponse initialement bonne au traitement par la lévodopa. Cependant, l'évolution de la maladie est rapide, avec souvent la présence de démence et de déclin cognitif, de dysautonomie, ainsi que la présence de CL diffus, et parfois avec des caractéristiques atypiques comme la myoclonie (**Klein et Westenberger, 2012; Mutez et al., 2013**).

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**). Dix-sept duplications de la région codante entière de *SNCA* ont été signalées, 13 dans des familles atteintes de la forme AD de la MP et 4 dans des cas sporadiques, dont une était apparue *de novo*. Des triplications ont été identifiées dans trois familles indépendantes, dont l'une était dérivée d'une famille avec une duplication (**Klein et Westenberger, 2012**).

La mutation p.A53T (G209A) est la première identifiée sur les trois mutations faux-sens et semble être la plus fréquente. Les porteurs de la mutation p.A53T présentent le phénotype du Parkinson précoce avec un âge de début de 45 ans en moyenne, alors que le phénotype des sujets atteints de la mutation p.E46K (G188A) est semblable à celui d'une DCL, quant à ceux portant la mutation p.A30P (G88C) présentent un phénotype de Parkinson typique (**Klein et Westenberger, 2012; Mutez et al., 2013**).

Concernant les duplications et les triplications, les résultats obtenus suite à une étude consacrée à la recherche de la multiplication du gène *SNCA*, suggère une relation directe entre le dosage du gène *SNCA* et la progression de la pathologie, car les signes cliniques dépendent du nombre de copies du gène : plus le nombre de copies est accru, plus l'apparition est précoce, le phénotype est plus sévère et la progression est plus rapide. En effet, il a été rapporté que la triplication génomique du gène *SNCA* provoque un parkinson héréditaire précoce avec démence. Tandis que, le phénotype clinique de la duplication *SNCA* ressemble étroitement à celui d'un Parkinson idiopathique d'apparition tardive et de progression lente, sans aucun signe de déclin cognitif ni de démence (Chartier-Harlin *et al.*, 2004; Klein et Westenberger, 2012; Mutez *et al.*, 2013).

La pénétrance des trois mutations faux-sens est élevée et pourrait atteindre 85% pour la mutation p.A53T. Cependant, la pénétrance des amplifications géniques est réduite et estimée à 33% dans une famille avec une duplication, et en raison de cette pénétrance incomplète, des duplications de *SNCA* ont été révélées présentes chez de rares cas sporadiques (Lesage et Brice, 2010; Klein et Westenberger, 2012).

Les trois mutations faux-sens altèrent le domaine N-terminal de la protéine (Fig. 4). La conformation de l' α -synucléine de nature est dépliée avec presque aucune structure secondaire, mais elle peut se lier aux membranes phospholipidiques et adopter des structures sous forme d'hélice α (Klein et Westenberger, 2012).

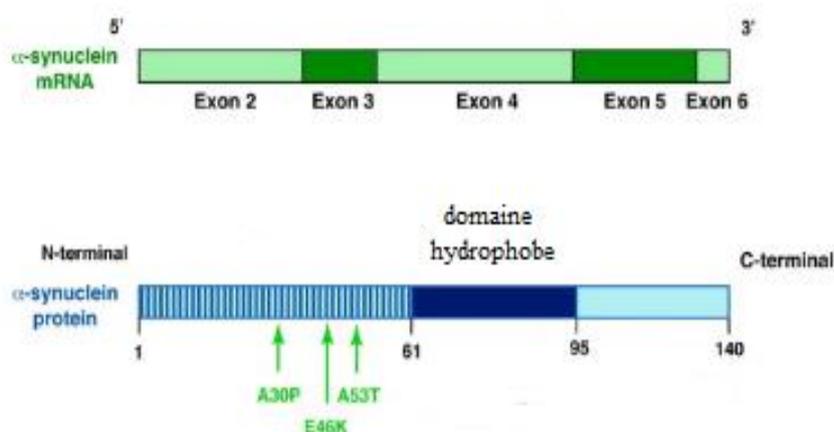


Figure 4. Représentation schématique de *SNCA* (Venda *et al.*, 2010).

Les monomères d' α -synucléine peuvent s'agréger en oligomères, qui sont stabilisés par des interactions de type feuillets β , entraînant la formation des protofibrilles puis des fibrilles insolubles

qui semblent être les formes toxiques retrouvés dans les CL et dont sont impliquées les mutations ponctuelles de *SNCA* qui semblent causer la maladie par gain de fonction toxique de l' α -synucléine muté ou par la surexpression de la protéine sauvage (**Klein et Westenberger, 2012; Mutez et al., 2013**).

Cette toxicité est à l'origine d'une altération du transport vésiculaire entre l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique, d'une réduction de la libération des vésicules synaptiques, d'un dysfonctionnement mitochondrial avec perturbation du métabolisme énergétique et induction de l'apoptose. Elle est également responsable d'un dysfonctionnement des voies de dégradation protéique par le système ubiquitine-protéasome et de l'autophagie par l'inhibition des fonctions lysosomales (**Mutez et al., 2013**).

À ces mutations ponctuelles et amplifications géniques, s'ajoutent certains variants situés dans des régions introniques ou au niveau du promoteur du gène *SNCA*, qui pourraient être impliqués dans la régulation de la transcription du gène et de la stabilité des ARNm. Ces variants sont présent de manière plus fréquente chez les patients parkinsoniens que chez les cas témoins, ce qui laisse à suggérer que ces variants seraient considérés comme des facteurs de prédisposition à la MP (**Lesage et Brice, 2010**).

- **La forme PARK8 (*LRRK2*)**

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**).

La dardarine, une protéine hautement conservée, fait partie de la famille des protéines ROCO, qui appartient à la superfamille des Ras-GTPases. Elle comprend plusieurs domaines fonctionnels : un domaine GTPase (ROC) (Ras-of-complex protein), un domaine kinase et un domaine COR (C-terminal of Roc) qui les relie. Il existe une autorégulation entre les domaines ROC et kinase, participant au processus pathologique : le domaine ROC contrôle l'activité de phosphorylation du domaine kinase qui est également contrôlée par des phénomènes d'autophosphorylation, et réciproquement. Fonctionnellement, les expériences de surexpression *in vitro* suggèrent que les mutations de *LRRK2* fortement pénétrantes peuvent exercer leur effet par un gain de fonction toxique, probablement en raison d'une augmentation de l'activité autophosphorylation / kinase. 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 WD-4 (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. Elle est également retrouvée dans les CL. Bien que la fonction physiologique précise de LRRK2 reste largement inconnue, des études récentes ont indiqué que la protéine LRRK2 est impliquée dans le contrôle et le maintien de la longueur des neurites (prolongement cytoplasmiques neuronal) par un mécanisme d'autophagie, dans l'endocytose des vésicules synaptiques et le tri vésiculaire entre axones et dendrites. 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).

Un grand nombre de mutations faux-sens et non-sens au sein du gène *LRRK2* ont été décrites comme étant à l'origine de la MP (plus de 100 mutations) (Mutez et al., 2013), et probablement, beaucoup d'entre elles sont pathogènes. Cependant, seulement les 6 mutations : p.R1441C, p.R1441G, p.R1441H, p.Y1699C, p.G2019S et p.I2020T semblent avoir prouvé leur pathogénicité, selon plusieurs études réalisées sur les formes AD de la MP. Ces principales mutations affectent les domaines ROC, COR et kinase (Healy et al., 2008; Lesage et Brice, 2010; Nuytemans et al., 2010).

La mutation p.G2019S (G6055A) située dans le domaine kinase est la mutation la plus fréquente et la mieux étudiée parmi les mutations pathogéniques. Elle favorise la phosphorylation, l'agrégation et la propagation de l' α -synucléine aux cellules voisines. Elle est observée sur un nombre limité d'haplotypes (au moins trois haplotypes distincts) avec un fort effet fondateur. L'haplotype 1 est retrouvé dans 95% des porteurs de la mutation de toutes origines à l'exception des rares cas japonais. Cette mutation est impliquée dans 5 à 6 % des formes AD en population caucasienne mais aussi de façon très intéressante, dans environ 1 à 2 % des formes communes sporadiques des patients parkinsoniens (Lesage et Brice, 2010; Nuytemans et al., 2010; Klein et Westenberger, 2012; Mutez et al., 2013; Li et al., 2014).

La mutation p.G2019S a également été rapportée chez des apparentés asymptomatiques et quelques cas témoins rares, ce qui suggère une pénétrance incomplète dépendante de l'âge. En effet, sa pénétrance a été estimée à 28% à l'âge de 59 ans, 51 % à 69 ans, et 74 % à 79 ans (**Lesage et Brice, 2010**).

D'autre part, les exons 31 et 41 constituent des hotspots mutationnels : l'exon 31 contenant trois substitutions différentes du même codon (p.R1441C, p.R1441G et p.R1441H), et l'exon 41 héberge les deux mutations p.G2019S et p.I2020T. Les fréquences relativement élevées des mutations p.R1441C, p.R1441G et p.R1441H doivent être abordées avec une certaine prudence, car des effets fondateurs sous-jacents ont été rapportés, la mutation p.R1441G a été transmise à partir d'un fondateur commun dans la population basque tandis que p.R1441C a été observée dans le monde entier sur plusieurs haplotypes fondateurs différents (Fig.5) (**Healy et al., 2008; Nuytemans et al., 2010**).

De plus, plusieurs mutations faux-sens semblaient être des mutations « presque » privées pour les populations asiatiques comme : p.R1628P, p.P755L et p.G2385R. De même, la mutation p.I2020T a été identifiée dans la famille japonaise qui a permis la localisation du gène *LRRK2*. En dehors de ces mutations, les deux variants p.G2385R et p.R1628P, agissent comme facteurs de prédisposition dans la population asiatique, augmentant le risque de la maladie de Parkinson de 2 à 3 fois (**Lesage et Brice, 2010; Nuytemans et al., 2010**).

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**).

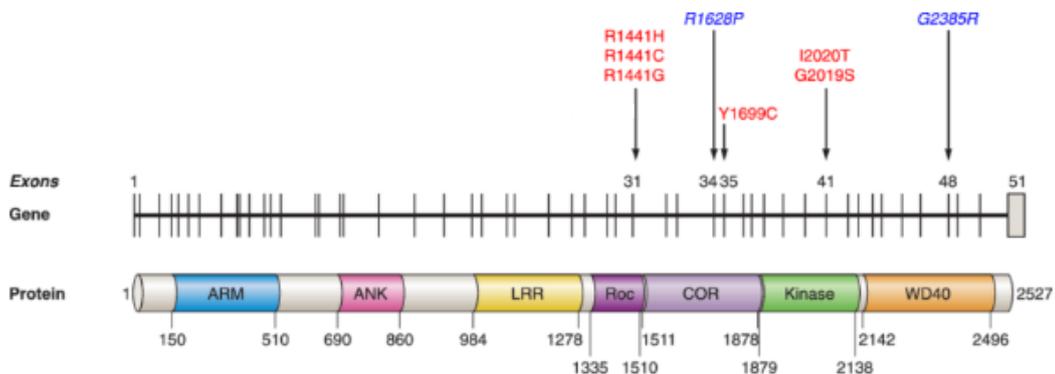


Figure 5. Représentation schématique du gène *LRRK2* (**Fardell et al., 2011**)

Sur le plan clinique, généralement les parkinsoniens atteints d'une MP associée au gène *LRRK2* présentent les signes du Parkinson typique : manifestation tardive, progression lente et

réponse favorable à la lévodopa par les patients. Néanmoins, l'existence de cas atypiques a été signalée avec démence précoce, maladie du motoneurone, paralysie de la verticalité du regard et une dopa-résistance (**Klein et Westenberger, 2012; Mutez et al., 2013**).

- **La forme PARK17 (VPS35)**

Deux groupes de chercheurs ont identifié indépendamment, par séquençage d'exons la même mutation ponctuelle p.D620N (1858G>A) au niveau du gène *VPS35* (Vacuolar Protein Sorting 35) dans une famille autrichienne et une autre suisse atteintes de MP à transmission AD. Le locus *PARK 17* est situé au niveau du chromosome 16q11.2. Le gène *VPS35* contient 17 exons et code pour une protéine de 796 acides aminés d'un PM de 92 kDa appelée VPS35, qui est un composant essentiel du complexe rétromère hautement conservé sur le plan évolutif, car il fonctionne comme la plate-forme centrale pour la liaison à d'autres protéines rétromères. L'identification de la mutation p.D620N a permis de suggérer la mise en évidence de l'implication du complexe rétromère dans la MP. Cette mutation est actuellement estimée à environ 1,3% dans les cas de forme familiale AD et à 0,3% dans les cas sporadiques, elle est une cause rare de la maladie dans toutes les populations qui ont été testées (**Mutez et al., 2013; Lill, 2016; Mohan et Mellick, 2017 ; Deutschländer et al., 2017**).

D'autres travaux ont permis de révéler l'existence de nouvelles mutations : une silencieuse p.G315G (945A>T) avec un âge d'apparition de 65 ans, une deuxième faux-sens p.P316S (946C>T) dont la maladie apparaît à l'âge de 52 ans et de pathogénicité incertaine, et une mutation supplémentaire p.A737V (2210C>T) qui a été identifiée chez des patients tunisiens avec un début de maladie à 60 ans. De même, les mutations p.G315G et p.A737V ont été suggérées comme des polymorphismes non pathogènes. Plusieurs autres variantes, telles que p.G51S, p.Y507F, p.R524W, p.I560T, p.M571I, p.H599R, p.M607V, p.E787K et p.L774M, ont été rapportées par la suite et dont la pathogénicité n'est pas encore prouvée (**Vilariño-Güell et al., 2011; Deutschländer et al., 2017; Mohan et Mellick, 2017**).

Le phénotype clinique des porteurs de ces mutations est similaire à celui du Parkinson typique prédominant par les tremblements avec une variabilité importante de l'âge d'apparition (en moyenne 50.6 ± 7.3 ans) et une bonne réponse au traitement. La mutation p.D620N présente une pénétrance incomplète relativement élevée qui dépend de l'âge, mais les informations disponibles à ce jour ne permettent pas de la quantifier (**Vilariño-Güell et al., 2011; Mohan et Mellick, 2017**).

Les analyses de co-immunoprécipitation des substitutions p.P316S et p.D620N indiquent qu'aucune des deux ne devrait aboutir à une formation de complexe aberrante. Cependant, VPS35

est connu pour s'associer directement aux cargaisons, y compris les protéines solubles de récepteur de protéine de fixation de facteur sensible N-éthylmaléimide (SNARE), SORL1, SORT1 et MUL1. Ce qui laisse penser que des mutations perturbent la reconnaissance et la liaison de la cargaison et que cette perturbation entraîne un recyclage déficient des récepteurs, mais de tels effets sont susceptibles d'être subtils étant donné l'apparition tardive de la maladie (**Vilariño-Güell et al., 2011**).

Bien que la nature pathogène exacte de la mutation p.D620N reste à déterminer, les recherches réalisées jusqu'à présent permettent de conclure que cette mutation présente à la fois un gain de fonction et un mécanisme de perte de fonction (**Mohan et Mellick, 2017**).

Dans la MP, l' α -synucléine a été proposée avoir un rôle dans la régulation des protéines SNARE, qui sont impliquées dans la fusion et l'exocytose des vésicules, tandis que LRRK2 est un régulateur central de l'excroissance neuritique, en partie grâce à la régulation du trafic endosomal assuré par le rétromère (**Vilariño-Güell et al., 2011**).

- **La forme PARK5 (*UCHL1*)**

Le gène ubiquitine carboxy-terminale hydrolase-L1 *UCHL1*, localisé sur le chromosome 4p14, a été étudié en tant que gène candidat potentiel pour le risque de la MP. Ce gène code pour une enzyme présente de manière abondante dans le cerveau, également retrouvée dans les CL. Appartenant à la famille des protéines dé-ubiquitinantes (DUB), elle joue un rôle dans la voie de dégradation ubiquitine-protéasome. La perturbation de ce système a été considérée comme une voie causale de la MP (**Ragland et al., 2009; Liu et al., 2015**).

La mutation faux sens p.I93M au niveau de la région codante du gène a été associée à une forme AD de la MP suite à son identification chez deux patients parkinsoniens de la même fratrie d'une famille allemande dont le parent transmetteur est asymptomatique, ce qui conduit à suggérer que l'*UCH-L1* pourrait être un gène associé à la MP. Cependant, aucune autre mutation, ni cette mutation même, n'a été rapportée chez aucune des autres familles analysées, ce qui remet en doute le rôle de ce gène dans la maladie (**Lesage et Brice, 2010**).

D'autre part, des polymorphismes plus fréquents que la mutation p.I93M qui semble être très rare, ont été découverts au cours d'une exploration des mutants p.I93 M. Le polymorphisme p.S18Y (53C>A) a montré une dimérisation et une activité ligase significativement diminuées. L'association du polymorphisme p.S18Y avec la MP a été étudiée sur plusieurs populations du monde, mais les résultats étaient inconsistants et controversés (**Liu et al., 2015**).

Par ailleurs, un nouveau variant de la UCH-L1 a été découvert dans une autre étude, il s'agit de la protéine tronquée NT-UCH-L1 où 11 acides aminés ont été perdus dans la région N-terminale. Il a été montré que le peptide manquant est ¹MQLKPMEINPEMLNK¹⁵ de l'enzyme normale UCH-L1 et qui devient ¹²MLNK¹⁵. La protéine NT-UCH-L1 a été comparée à UCH-L1 par des approches physiques, chimiques et protéomiques. Le résultat montre que NT-UCH-L1 est sujet à l'agrégation, et est localisé dans les mitochondries, qui sont régulées par la mono-ubiquitination. Mais également, elle n'a pas d'activité enzymatique de l'ubiquitine hydrolase, cela suggère que le 11-peptide N-terminal est requis pour l'activité catalytique en plus du site actif. En outre, d'après les résultats de cette étude, la protéine tronquée semble avoir un rôle protecteur dans la MP *in vitro* et *in vivo* par sa capacité de prévenir la neurotoxicité dans la MP, cependant des études supplémentaires sont nécessaires afin de rendre claire les aspects qualitatifs et quantitatifs de la fonction de NT-UCH-L1 dans la MP (Kim et al., 2014).

- **La forme PARK18 (*EIF4G1*)**

Une analyse de liaison au sein d'une famille française présentant une MP de forme autosomique dominante a identifié un nouveau locus (*PARK18*) sur le chromosome 3q27.1. *EIF4G1* fait partie d'un complexe d'initiation de la traduction à sous-unités multiples régulant le recrutement de l'ARNm dans le ribosome. *eIF4G1* est omniprésent et abondamment exprimé dans différents tissus, et sert de protéine d'échafaudage interagissant avec de nombreux facteurs d'initiation dont PABP, *eIF3*, deux composants *eIF4E* (*eIF4E* et ARN hélicase *eIF4A*), puis avec le ribosome 40S. (Mutez et al., 2013; Deng et al., 2015; Olszewska et al., 2016).

La pathogénicité des mutations de ce gène est débattue. En 2011, Chartier-Harlin a rapporté une mutation faux-sens p.R1205H (3614G>A) trouvée par l'analyse de liaison génomique et l'analyse de ségrégation de la maladie dans une grande famille française avec 10 membres affectés par une MP AD et présentant une évolution légère de la maladie sensible à la Lévodopa. La même mutation a été rapportée chez un patient irlandais atteint de MP sporadique. Un variant p.A502V a également été trouvé chez deux autres patients parkinsoniens. Les deux mutations p.R1205H et p.A502V étaient absentes chez les témoins, et il a été rapporté que le variant p.R1205H coségrégait avec la maladie. De plus, la liaison au sein du complexe d'initiation de la traduction et la formation du plus grand complexe ont été altérées, indiquant une perte de fonction conforme à un trouble neurodégénératif et corroborant la pathogénicité des mutations du gène *EIF4G1* (Deng et al., 2015; Olszewska et al., 2016).

Par la suite, d'autres mutations ponctuelles (p.G686C, p.S1164R et p.R1197W...) ont été identifiées chez des patients atteints de parkinsonisme familial et de maladie de Lewy idiopathique avec un effet fondateur pour les mutations p.A502V et p.R1205H (**Mutez et al., 2013 ; Deng et al., 2015**).

Il a été démontré que EIF4G1 et p.R1205H ne sont pas, respectivement, un locus et une mutation significativement associés à un haut risque d'une MPI, en fait, une méta-analyse a démontré qu' EIF4G1 était une cause extrêmement rare de MPI avec une fréquence de mutation de 0,23% pour p.R1205H et de 0,04% pour p.A502V (**Olszewska et al., 2016**).

Curieusement, la mutation p.R1205H a été trouvée dans une famille parkinsonienne de 3 générations et a coségrégé avec la maladie, bien qu'un porteur âgé de 86 ans n'ait présenté aucun symptôme de MP et donc la pénétrance incomplète pour cette mutation devrait être considérée. (**Deng et al., 2015; Olszewska et al., 2016**).

Dans une autre étude, un éventuel nouveau variant pathogène localisé sur l'exon 10 a été identifié chez deux frères et sœurs affectés (p.E462delInsGK). En outre, deux variants pathogènes précédemment rapportés ; p.G686C et p.R1197W ont soulevé des inquiétudes quant à leur signification pathogénique (**Deng et al., 2015**).

❖ Autres gènes à transmission autosomique dominante

Des études de liaison génétiques réalisées dans des séries de petites familles ont fini par identifier quelques loci et gènes candidats impliqués dans la MP, où ces gènes n'ont pas encore été identifiés ou restent controversés, comme (**Lesage et Brice, 2010**) :

- **Le locus *PARK3***

Le locus *PARK3* a été cartographié sur le chromosome 2p13 et est lié à une forme de MP autosomique dominante avec un début tardif à environ 61 ans. La forme *PARK3* ressemble étroitement à la MP idiopathique sur le plan clinique et neuropathologique, avec démence révélée chez certains patients. Ce locus comprend plusieurs dizaines de gènes et aucune mutation génétique manifeste n'a été identifiée malgré des investigations exhaustives, un candidat notable est le gène de la sépiapterine réductase (*SPR*), qui code pour une protéine critique pour la biosynthèse de la dopamine. La pénétrance de la maladie a été estimée inférieure à 40% dans deux familles *PARK3* allemandes et danoises avec un fondateur commun présumé mais non prouvé (**Shadrina et al., 2010; West et al., 2013**).

- **Le locus *PARK10***

Localisé sur le chromosome 1p32, ce locus a été identifié dans une population d'Islande. Les symptômes cliniques observés chez les patients atteints de la MP sont similaires à ceux typiques de la forme sporadique de la maladie, l'âge de début de la maladie étant en moyenne de 65,8 ans. En 2009, plus de 1000 SNPs dans la région du locus *PARK10* ont été analysés dans une population norvégienne, et les résultats permettent de supposer que le gène *UPS24* localisé au niveau du locus *PARK10*, est associé au développement de la MP. Cependant, afin de confirmer les données obtenues, il est nécessaire de procéder au criblage des mutations de ce gène, dans les familles liées au locus *PARK10* (Shadrina et al., 2010; Mutez et al., 2013).

- **Le locus *PARK11***

Le gène *GYGYF2* (GRB10-interacting GYF protein 2) situé sur le chromosome 2q37.1, impliqué dans la voie de signalisation de l'IGF-1 et de l'insuline, a été décrit comme étant liée à la maladie dans les familles atteintes de MP de l'Amérique du Nord selon un modèle d'héritage autosomique dominant. Cependant, le lien avec cette région n'a pas été observé dans d'autres populations. Des résultats controversés ont été rapportés sur les mutations faux-sens du gène *GYGYF2* concernant leur pathogénicité, et donc, la classification de *GIGYF2* en tant que gène associé à la maladie de Parkinson est actuellement provisoire. Il existe d'autres gènes candidats pour *PARK11* qui n'ont pas encore été nommés (Lesage et Brice, 2010; Mutez et al., 2013; West et al., 2013).

- **Le locus *PARK13***

Le gène *Omi/Htra2* localisé sur le chromosome 2p13.1 à proximité du locus *PARK3*, est le gène candidat pour le locus *PARK13*. Deux mutations : p.G399S et p.R404W, et un variant polymorphe : p.A141S ont été trouvés dans ce gène suite à une analyse de patients parkinsoniens sporadiques de Belgique et d'Allemagne, bien que le dépistage des familles avec MP n'ait montré aucune mutation dans ce gène. Cependant, d'autres résultats fournis par d'autres études ne montrent aucune association de ces variants avec la MP dans leurs populations testées. Une autre étude a souligné l'existence de variants fonctionnels dans la région régulatrice du gène. Le gène *Omi/Htra2* est universellement exprimé et code pour la sérine protéase HTRA2, qui présente une activité protéolytique, est localisée dans la zone intermembranaire et est libérée dans le cytosol pendant l'apoptose. Par ailleurs, il a été établi que les souris partiellement ou totalement invalidées pour ce

gène possèdent le phénotype parkinsonien neurodégénératif. L'implication directe de ce gène dans la MP reste à confirmer (**Lesage et Brice, 2010; Shadrina et al., 2010**).

En plus des gènes classés dans la nomenclature PARK, d'autres mutations ont été identifiées chez des patients parkinsoniens au niveau de plusieurs gènes (**Mutez et al., 2013**) :

- **Les gènes *ATXN2* (ataxin 2) et *ATXN3* (ataxin 3)**

Des expansions pathologiques de triplets CAG ont été identifiées au niveau des gènes de l'ataxie spinocérébelleuses de type 2 (SCA2) et de type 3 (SCA3), situés respectivement sur le chromosome 12q24.12 et le chromosome 14q32.12, chez des patients de Parkinson classique. Cliniquement, l'ataxie spinocérébelleuse de type 2 se caractérise par une ataxie cérébelleuse, une ophtalmoparésie et une neuropathie périphérique, mais également par la présence d'un syndrome parkinsonien et une dépigmentation de la substance noire chez certains patients (**Mutez et al., 2013**).

- **Le gène *MAPT* (Microtubule Associated Protein Tau)**

Localisé sur le chromosome 17q21.31 et code pour la protéine Tau dont la fonction est de moduler l'assemblage, le comportement dynamique et l'organisation spatiale des microtubules au niveau du cerveau, en s'associant à la tubuline. Il comporte 16 exons s'étendant sur 140 kb d'ADN génomique, et trois transcrits épissés majeurs de 2, 6 et 8 kb. De nombreuses substitutions codantes dominantes incluant des mutations sur le site d'épissage de l'exon 10 ont été décrites, dans des familles rares avec une démence fronto-temporale autosomique dominante et un parkinsonisme lié au chromosome 17. L'existence d'une hétérogénéité supplémentaire a été rapportée dans le cerveau humain adulte, due à l'épissage alternatif des exons 2, 3 et 10, qui donne 6 isoformes Tau (**Ross et al., 2008**).

3.1.2. Formes autosomiques récessives

Dans les troubles autosomiques récessifs (AR), deux mutations, une sur chaque copie génique, sont nécessaires pour provoquer le phénotype atteint. Les porteurs des mutations hétérozygotes sont phénotypiquement non affectés.

Des mutations AR ont été identifiées dans trois gènes en utilisant des approches de cartographie génétique : PARK2 (dans le gène *PRKN*), PARK6 (du gène *PINK1*) et PARK7 (du gène *DJ-1*). Alors que les mutations dans ces gènes sont toutes relativement rares dans la population parkinsonienne générale, elles semblent être responsables d'une proportion substantielle de la MP à début précoce (Lill, 2016).

Jusqu'à présent, plusieurs formes autosomiques récessives ont pu être identifiées y compris les trois mutations précédentes et d'autres impliquées dans les différentes manifestations sémiologiques de la MP :

- **La forme PARK 2 (*PRKN*)**

Une analyse de liaison réalisée dans des familles qui présentent un syndrome parkinsonien de début précoce (< 45 ans) voire juvénile (< 30 ans), a permis l'identification du locus *PARK2* sur le chromosome 6q26. Le gène responsable a été nommé *Parkin* (*PRKN*); il contient 12 exons qui s'étendent sur 1,53Mb et code pour une protéine de 465 acides aminés (Klein et Westenberger, 2012; Mutez et al., 2013).

887 mutations exoniques du gène *Parkin* ont été décrites, comprenant 147 changements différents. Environ un tiers (293/887) de toutes les mutations exoniques sont des altérations dans un seul nucléotide, 13% (119/887) sont de petites délétions, et 54% (475/887) sont des délétions ou des duplications d'un ou plusieurs exons. On peut dire que ces chiffres sont sous-estimés étant donné que les méthodes de détection des réarrangements d'exons étaient laborieuses et coûteuses dans les premières années après l'identification de *Parkin*. Les mutations de *PARK2* ont été identifiées et réparties sur l'ensemble du gène dans un état homozygote, hétérozygote ou hétérozygote composé chez des patients familiaux et sporadiques de différentes ethnies. Les variants hétérozygotes ont également été observés chez des individus témoins sains, ce qui rend l'évaluation de la pathogénicité de ces variants assez complexe (Wider et al., 2004; Nuytemans et al., 2010b; Klein et Westenberger, 2012; Mutez et al., 2013).

La protéine dont le gène *PRKN* code, la Parkine, a une activité ubiquitine ligase E3 qui participe à une forme de modification post-traductionnelle ; la dégradation par le système ubiquitine-protéasome de diverses protéines, dont une forme particulière de l' α -synucléine, la protéine Pael-R, et la CDCrel-1. Elle est localisée principalement dans le cytosol, mais également au niveau des vésicules synaptiques, de l'appareil de Golgi, du réticulum endoplasmique et de la membrane mitochondriale externe indiquant son rôle important dans le trafic vésiculaire (**Wider et al., 2004; Mutez et al., 2013**).

Environ la moitié des modifications connues affectent la région couvrant les exons 2 à 4 (Fig.6) qui code pour : le domaine UBL, la région de liaison et le tout début du domaine RING0. Bien que le plus grand nombre de mutations ait été identifié dans l'exon 3 (257/887), l'exon 1 est remarquable pour la densité de mutation la plus élevée avec 2,4 mutations/pb. L'exon 2 à son tour présente la plus grande diversité de mutations, comprenant 27 variations différentes (**Klein et Westenberger, 2012**).

Une délétion de l'exon 3 est la mutation la plus fréquente du gène *Parkin* (88/887). Le deuxième changement le plus commun est la transition 924C>T dans l'exon 7 (RING1) (**Klein et Westenberger, 2012**).

Les mutations confèrent à la Parkine une perte de fonction, ce qui peut entraîner l'accumulation des substrats et potentiellement endommager les cellules (**Wider et al., 2004**).

Les caractéristiques cliniques des porteurs des mutations homozygotes *PARK2* sont généralement indiscernables de celles des patients de la MP idiopathique, à l'exception d'une nette diminution de l'âge de début. Typiquement, les patients *PARK2* présentent une apparition de la maladie avant l'âge de 50 ans et une progression lente de la maladie. Bien qu'ils répondent bien au traitement par la lévodopa, ils sont plus susceptibles de développer des complications motrices induites par le traitement à un stade précoce (**Nuytemans et al., 2010**).

Récemment, plusieurs familles présentant des altérations dans le gène *Parkin* ont été décrites avec une symptomatologie atypique, notamment sous forme de tremblements orthostatiques (en position debout), dystonie cervicale (contractions involontaires des muscles du cou et des épaules), dystonie induite par l'effort, dysfonction autonome et neuropathie périphérique. De plus, cette forme est caractérisée par une perte cellulaire marquée dans la substance noire, avec une gliose mais sans CL dans la plupart des cas comme le confirme des examens post-mortem (**Wider et al., 2004; Klein et Westenberger, 2012**).

Du point de vue statistique, les mutations au niveau du gène *Parkin* rendent compte de près de 50 % des MP autosomiques récessives à début précoce, mais leur fréquence diminue avec l'augmentation de l'âge de début (< 1 % après 50 ans) (Mutez et al., 2013). En outre, il s'agit du gène le plus fréquemment impliqué dans les parkinsonismes du sujet jeune, avec une mutation retrouvée chez 77% des patients de moins de 20 ans et chez 26% entre 21 et 30 ans (Wider et al., 2004; Mutez et al., 2013).

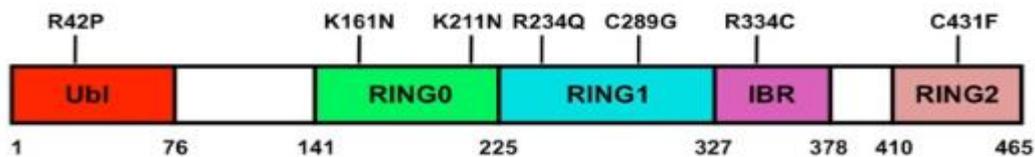


Figure 6. Représentation schématique de certaines mutations PRKN (Trempe et A Fon, 2013)

- La forme PARK6 (*PINK1*)

Le locus *PARK6* a été localisé sur le chromosome 1p36.12 en 2001 dans une grande famille italienne consanguine présentant une MP AR à début précoce. Par la suite, le gène responsable *PINK1* a été identifié. Il s'étend sur 1,8 kb, contient huit exons et code pour une protéine de 581 acides aminés. Les mutations sont principalement des mutations ponctuelles non-sens et faux-sens ainsi que des rares délétions. Elles représentent de 1 à 4 % des MP de début précoce avec un phénotype clinique proche de celui des mutations du gène *Parkin*. Il semble également que la présence d'une mutation hétérozygote de *PINK1* soit associée à une augmentation du risque de la MP (Mutez et al., 2013; Pickrell et Youle, 2015).

Le gène *PINK1* à 8 exons, code pour une protéine de 581 acides aminés, appelée kinase putative 1 induite par la phosphatase PTEN. Au sein des cellules, la protéine se situe dans les mitochondries. La fonction de la PINK1 n'est pas entièrement comprise. Elle semble aider à protéger les mitochondries contre les dysfonctionnements pendant les périodes de stress cellulaire, telles que les demandes d'énergie exceptionnellement élevées (Pickrell et Youle, 2015; Genetics Home Reference, 2018a).

Les chercheurs pensent que deux régions spécialisées de la PINK1 sont essentielles au bon fonctionnement de la protéine. Une région située à l'extrémité N-terminale, composée d'un domaine sérine-thréonine kinase conservé (exons 2 à 8) et appelée le motif de ciblage mitochondrial (MTS) qui sert d'adresse de livraison : après la fabrication de la protéine, ce motif aide à assurer qu'elle est délivrée aux mitochondries. Une autre région à l'extrémité C-terminale appelée domaine kinase, exerce probablement la fonction protectrice de la protéine (Klein et Westenberger, 2012; Pickrell et Youle, 2015; Genetics Home Reference, 2018a).

Plus de 70 mutations ont été identifiées dans le gène *PINK1* (Fig.7), elles semblent être associées à la forme précoce de la MP. Les deux tiers des mutations signalées dans *PINK1* sont des mutations de perte de fonction qui altèrent ou éliminent le domaine kinase, démontrant l'importance de l'activité enzymatique de PINK1 dans la pathogenèse de la MP. En outre, au moins une mutation affecte le motif de ciblage mitochondrial et peut perturber l'administration de la protéine aux mitochondries (Klein et Westenberger, 2012 ; Genetics Home Reference, 2018a).

Le plus grand nombre de mutations *PINK1* a été trouvé dans l'exon 7 et la mutation p.Q456X se fait la plus fréquente. Bien que seulement 1/4 des mutations *PINK1* aboutissent à des protéines tronquées (contre 3/4 mutations faux-sens), plus de 40% du nombre total des patients portent ce type de mutation. En revanche, trois familles seulement qui portaient des délétions d'exons entiers (exons 4-8, 6-8, et 7) ont été identifiées et une famille porte une délétion hétérozygote de gènes entiers (Klein et Westenberger, 2012).

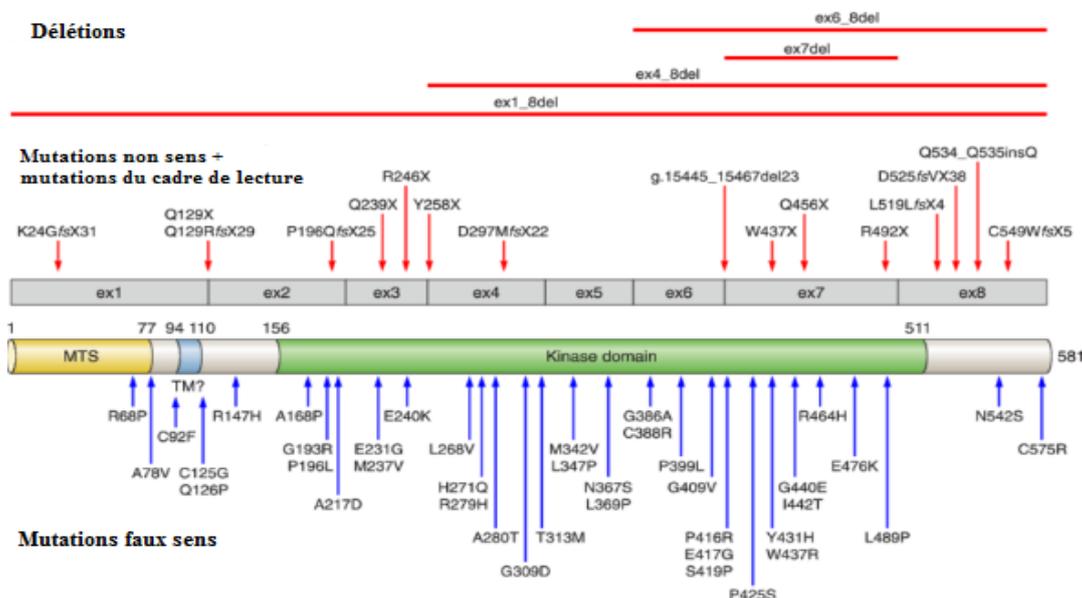


Figure 7. Les différentes mutations du gène *PINK1* (Corti et al., 2011)

Les patients parkinsoniens de la forme PARK6 présentent les caractéristiques sémiologiques typiques de la MP tel que le tremblement au repos, la bradykinésie et la rigidité musculaire. En revanche, ils peuvent être distingués des patients du Parkinson à manifestation tardive par une progression plus lente de la maladie et des dyskinésies précoces induites par les médicaments. Cette forme de MP précoce peut être associée à des symptômes psychiatriques incluant des troubles affectifs et délirants, à une altération de l'olfaction ainsi que l'apparition des CL (Alcalay et al., 2010; Siuda et al., 2014).

Bien que rares, les mutations de *PINK1* étaient associées à une MP à début tardif (Nuytemans et al., 2010). Par contre, les symptômes présentant les patients portant ces mutations remettent en place la possibilité que ce soit une indication sur le Parkinson précoce (Siuda et al., 2014).

- **La forme PARK7 (*DJ-1*)**

Le locus *PARK7* a été localisé sur le chromosome 1p36.23 dans deux familles à consanguinité connue. Le gène causal est *DJ-1* qui contient huit exons et code pour une protéine dimérique de type flavodoxine composée de 189 acides aminés appelée DJ-1. Elle agit comme un régulateur positif de la transcription dépendante des récepteurs androgènes. Elle peut également fonctionner comme un chaperon sensible à l'oxydoréduction qui aide à replier les protéines nouvellement produites dans la forme tridimensionnelle appropriée ainsi que les protéines endommagées, et même les livrer aux protéasomes. La protéine DJ-1 agirait encore comme un capteur cellulaire du stress oxydatif et protège donc les neurones contre la mort cellulaire. Des défauts dans ce gène sont la cause de la MP à déclenchement précoce AR. Deux variants de transcrits codant pour la même protéine ont été identifiés pour ce gène (Mutez et al., 2013; NCBI, 2018; Genetics Home Reference, 2018b).

Plus de 25 mutations homozygotes, hétérozygotes ou hétérozygotes composées (Fig.8), identifiées au sein de ce gène rendent compte de moins de 1% de MP à début précoce. Certaines mutations, ponctuelles de type faux-sens ; homozygotes (p.L10P, p.M26I, p.E64D, p.E163K et p.L166P) ou hétérozygotes (p.A39S, p.A104T et p.D149A), conduisent à une protéine DJ-1 anormalement petite ou modifient les acides aminés constitutifs de la protéine. Cette dernière étant altérée est instable et ne peut fonctionner correctement voire pas du tout. D'autres mutations, des délétions d'exons cette fois-ci, suppriment une grande partie du gène *PARK7*, empêchant complètement la production de la DJ-1 fonctionnelle. En outre, p.A39S, p.A104T et p.D149A font

partie des mutations hétérozygotes identifiées (Alvarez-Castelao et al., 2012; Klein et Westenberger, 2012; Mutez et al., 2013; Genetics Home Reference, 2018b).

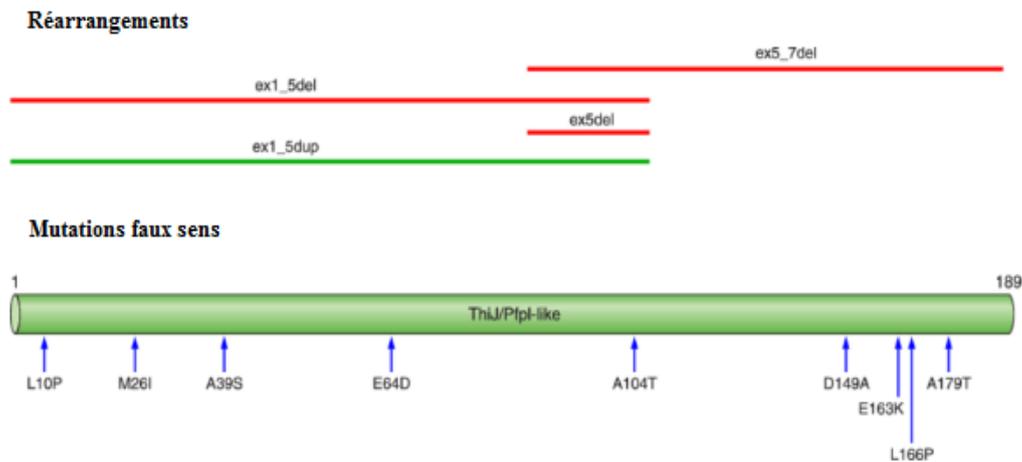


Figure 8. Les différentes mutations du gène *DJ-1* (Afzal, 2017)

La protéine DJ-1 mutante a une stabilité réduite dans la cellule, ce qui conduit à une accumulation toxique des protéines mal repliées ou endommagées et éventuellement à la mort cellulaire. Une autre possibilité est que les mutations génétiques *PARK7* altèrent la capacité de la protéine à protéger les cellules du stress oxydatif dont les cellules nerveuses dopaminergiques sont particulièrement vulnérables. Avec une protection réduite, les radicaux libres peuvent causer suffisamment de dommages pour tuer ces cellules nerveuses. La mort de ces cellules affaiblit la communication entre le cerveau et les muscles, et finalement le cerveau devient incapable de contrôler le mouvement musculaire (Alvarez-Castelao et al., 2012; Genetics Home Reference, 2018b).

Le tableau clinique des porteurs d'une mutation homozygote dans le gène *PARK7* est similaire à celui des sujets porteurs des mutations homozygotes *PARK2* ou *PARK6*. Dans ce cas aussi, les chercheurs ont rapporté une hétérogénéité clinique avec un large éventail de phénotypes parmi des porteurs non apparentés et apparentés. Par exemple, dans une famille, la ségrégation de deux variations homozygotes distinctes a été diagnostiquée avec un parkinsonisme précoce, une démence et une sclérose latérale amyotrophique (SLA) (Nuytemans et al., 2010).

- **La forme PARK9 (*ATP13A2*)**

Des mutations homozygotes et hétérozygotes composites dans le gène *ATP13A2* ont été trouvées à l'origine d'une forme atypique de MP appelée syndrome de Kufor-Rakeb (SKR). Ce syndrome a été initialement décrit dans une famille dans le district de Kufor-Rakeb en Jordanie présentant un parkinsonisme. Il a un début juvénile avec une progression le plus souvent rapide de la maladie, accompagnée de démence, de paralysie supranucléaire du regard et de signes pyramidaux (**Estrada-Cuzcano et al., 2017**).

ATP13A2 aussi appelé *PARK9* est un grand gène composé de 29 exons codant pour une protéine de 1180 acides aminés. La protéine de type sauvage se localise dans la membrane du lysosome, alors que toutes les formes mutantes associées à la MP se localisent dans le réticulum endoplasmique. Les taux d'*ATP13A2* dans le locus niger sont significativement plus bas dans les biopsies post-mortem des patients avec MP sporadique que dans les échantillons correspondants à des contrôles sains, mais ils sont plus élevés dans les neurones dopaminergiques de survie que dans ceux des témoins. En outre, les niveaux d'*ATP13A2* sont particulièrement élevés dans le cytosol des neurones dopaminergiques nigraux, où la protéine s'accumule dans les CL (**Yang et Xu, 2014**).

Des études sur des cultures de fibroblastes et de cellules dopaminergiques prélevées chez des patients parkinsoniens présentant des mutations *ATP13A2* ont montré que l'inhibition de la fonction *ATP13A2* diminuait la capacité des lysosomes à dégrader les protéines et à réguler la clairance des autophagosomes. Ces fonctions cellulaires sont revenues à des niveaux proches de la normale après restauration de l'activité de l'*ATP13A2*. Ces résultats suggèrent que *ATP13A2* est nécessaire pour la fonction lysosomale normale, qui est à son tour nécessaire pour prévenir l'agrégation α -synucléine dans les neurones. Cette agrégation est une caractéristique pathologique de la MP sporadique et familiale (**Yang et Xu, 2014**).

La plupart des mutations produisent des protéines tronquées qui sont instables et sont retenues dans le réticulum endoplasmique et ensuite dégradées par le protéasome. Plusieurs mutations simples faux-sens hétérozygotes sont connues, mais leur rôle dans la pathogénicité de MP n'est actuellement pas clair (**Klein et Westenberger, 2012**).

Deux mutations de perte de fonction : 1306+5G> A dans l'exon 13 et 3057delC dans l'exon 26 impliquées dans SKR ont été identifiées. De plus, une duplication de 22 pb dans l'exon 16

(1632_1653dup22) a été prouvée pour provoquer un décalage du cadre de lecture, résultant en 236 acides aminés étrangers suivis par un codon stop (**Yang et Xu, 2014**).

Le séquençage de la région codante complète *ATP13A2* de 46 patients atteints de MP juvénile a permis d'identifier trois autres mutations : p.G504R (1510G>C), p.T12M (35C>T) au niveau de l'exon 2, et p.G533R (1597G>A) au niveau de l'exon 16. Cette étude a été la première à identifier toute mutation associée à une MP sporadique précoce. Des études subséquentes dans plusieurs pays ont permis d'identifier de nouvelles mutations *ATP13A2* chez des patients présentant une maladie précoce. La mutation p.A746T (2236G>A) au niveau de l'exon 20 a été identifiée chez trois individus dont deux avaient une MP à début tardif (**Yang et Xu, 2014**).

Une troisième étude portant sur 65 patients ayant une MP précoce a détecté la mutation A746T chez deux patients et quatre témoins sains. La même étude a également découvert une nouvelle mutation, dans l'exon 26, associée à la forme précoce G1014S (3274A>G /) (**Yang et Xu, 2014**).

Des études utilisant la technique MLPA ont montré que la délétion de l'exon 2 du gène *ATP13A2* était associée à la SKR. Trois patients présentaient un âge moyen d'apparition de la maladie de 12 ans. Cependant, les réarrangements génomiques n'ont pas été détectés chez les patients atteints de MP sporadique ou familiale ce qui suggère la nécessité d'examiner ces mutations chez un large éventail d'ethnies, afin de clarifier si elles sont associées uniquement au parkinsonisme juvénile ou peut-être seulement avec SKR (**Yang et Xu, 2014**).

La sémiologie d'un total de 30 patients atteints du SKR a été décrite dans la littérature. Les symptômes deviennent généralement évidents avant l'âge de 20 ans, bien qu'ils puissent se produire jusqu'à une décennie plus tard (l'âge d'apparition le plus avancé étant 30 ans). La progression de la maladie est d'une variation significative ; d'une détérioration relativement rapide de quelques mois à des années, à la progression lente au cours de plusieurs années allant à des décennies. En général, les patients avec des mutations faux-sens ont été signalés pour avoir une progression lente, tandis que l'évolution chez les patients présentant des mutations décalage du cadre de lecture varie de lente à rapide (**Park et al., 2015**).

Les patients atteints de SKR présentent à des degrés divers, la bradykinésie, la dystonie, la perturbation de la marche, le retard mental, l'anxiété, l'instabilité posturale et le tremblement de repos. Initialement, les caractéristiques parkinsoniennes répondent bien à la lévodopa, mais les

patients développent rapidement des complications comme la dyskinésie et les hallucinations. Bien que la dystonie n'ait pas été initialement considérée comme une caractéristique typique de la SKR, environ la moitié des patients atteints de SKR ont développé une dystonie plus tard dans la maladie (Yang et Xu, 2014; Park et al., 2015).

- **La forme PARK14 (*PLA2G6*)**

Le gène *PLA2G6* a été caractérisé comme un locus PARK14, une forme atypique de la MP avec un parkinsonisme à un début précoce associant des caractéristiques neurologiques ; dystonie, syndrome pyramidal et troubles cognitifs. Il se localise sur le chromosome 22q13.1 et code pour l'enzyme iPLA2-VI (phospholipase A2 groupe 6) (Kauther et al., 2011; Mutez et al., 2013).

Bien que le mécanisme exact soit encore inconnu, le stress oxydatif et le fer cérébral élevé sont probablement des composants principaux dans le mécanisme pathologique de la MP dont l'enzyme iPLA2-VI est probablement impliquée. Des mutations dans le gène *PLA2G6*, ont été décrites chez des patients présentant des lésions neurodégénératives différentes ; des mutations impliquées dans des cas de neurodégénérescence associée à *PLA2G6* (PLAN) caractérisée habituellement par une augmentation du fer cérébral, dans le parkinsonisme précoce associé à d'autres caractéristiques neurologiques et également chez un patient atteint de spasmes dystoniques ((Kauther et al., 2011)).

On pourrait spéculer que des mutations homozygotes pathogènes conduisent à des phénotypes infantiles et juvéniles sévères ou complexes, alors que des mutations hétérozygotes pathologiques peuvent être associées à un début d'adulte et à un phénotype moins sévère. Pour cette raison, les chercheurs ont considéré *PLA2G6* comme un gène candidat pour la MP ((Kauther et al., 2011)).

Onze différents SNP ont été identifiés dans les exons du gène *PLA2G6* et trois SNP ont été analysés dans un autre échantillon de MP à début précoce conduisant à l'identification d'un autre SNP non-synonyme dans l'exon 17. Ces SNP conduisent au remplacement, respectivement, de l'asparagine par la serine et de l'alanine par la thréonine dans le domaine catalytique de la phospholipase C-terminale. Une autre étude a identifié la mutation 2417C> G chez un patient atteint de MP ayant un âge d'apparition de 69 ans et présentant des spasmes dystoniques ((Kauther et al., 2011)).

- **La forme PARK15 (*FBXO7*)**

Des mutations dans le gène *FBXO7* (F-box protein only 7), situé sur le chromosome 22q12 q13, ont récemment été identifiées comme des mutations causales d'un Parkinson AR précoce, avec et sans signes de tractus pyramidal, suite à plusieurs études réalisées afin d'élucider l'implication potentielle de *FBXO7* dans la pathogenèse de la MP (**Randle et Laman, 2013; Gómez-Garre et al., 2014; Conedera et al., 2016**).

Ce gène contient 9 exons et code pour la protéine *FBXO7*, agissant en tant que partie d'une ubiquitine ligase connue pour son rôle de régulateur du cycle cellulaire et du protéasome avant qu'elle soit associée à la MP, soulevant des questions quant à son rôle spécifique dans les neurones. Les mutations au sein de *FBXO7* révélées pour causer une MP précoce sont héritées de manière récessive et peuvent affecter plusieurs domaines protéiques fonctionnels. Cependant, la plupart de ces altérations se regroupent dans, ou autour du domaine de type ubiquitine N-terminal (Ubl), le domaine F-box C-terminal (FBD), la région riche en proline (PRR) et le domaine FP (*Fbxo7/PI31*), suggérant la production d'une protéine hypomorphe ou provoquant la perte de fonction de la protéine (**Randle et Laman, 2013; Gómez-Garre et al., 2014; Sammler et al., 2014; Randle et Laman, 2017**).

Dix-sept variants ont été identifiés dont 13 codent pour des SNP, parmi ceux-ci : 10 substitutions faux sens, 3 synonymes et 4 modifications introniques. Cependant, seulement 6 substitutions ont été décrites comme potentiellement dommageables, et une variation intronique a été décrite pour affecter l'épissage. Aucune duplication ni délétion n'a été rapportée. La première mutation homozygote faux-sens au sein de *FBXO7* est p.R378G qui a été découverte dans une famille dont plusieurs membres étaient atteints de MP précoce. D'autres mutations dont les deux copies du gène sont mutés ont été rapportées peu de temps après, on cite : la mutation homozygote p.R498X et la mutation ponctuelle p.T22M. Des changements d'allèles uniques ont également été signalés, comme la substitution hétérozygote p.R481C qui a été retrouvée associée à la mutation homozygote p.G877R dans le gène *ATP13A2* (PARK9), et les deux mutations hétérozygotes p.I87T et p.D328R retrouvées dans deux cas de MP à début précoce (**Randle et Laman, 2013; Gómez-Garre et al., 2014**).

D'autres SNP ont également été récemment identifiés dans *FBXO7* associés à la MP idiopathique, comme la mutation p.Y52C située dans le domaine Ubl qui s'est avéré être potentiellement liée à une diminution du risque de la maladie (**Randle et Laman, 2013**).

3.2. Gènes de susceptibilité

L'ensemble des mutations génétiques précédemment décrites ne peut expliquer que 10 % des cas de MP. Ainsi, la grande majorité des sujets parkinsoniens présente une forme sporadique vraisemblablement sous l'influence combinée de facteurs environnementaux et génétiques. Plusieurs GWAS et certaines études du type gène-candidat ont montré que des variants (polymorphismes/mutations) dans plusieurs gènes PARK (*SNCA*, *UCHL1*, *LRRK2*, *PARK 16*, *GAK*) et dans certains autres gènes (*MAPT*, *GBA*, *NAT2*, *INOS2A*, *GAK*, *HLA-DRA*, et *APOE*) ont été associés avec un risque accru de développer la MP (Klein et Westenberger, 2012; Mutez et al., 2013).

Des études d'association de type gène-candidat ont confirmé une association avec des polymorphismes des gènes *SNCA*, *MAPT*, *LRRK2* et *GBA*. En effet, plusieurs polymorphismes dans *SNCA*, notamment le polymorphisme de répétition Rep1, un microsatellite situé approximativement 10kb en amont du promoteur de *SNCA*, sont associés avec une augmentation du risque de MP. Deux polymorphismes de *LRRK2* (p.G2385R et p.R1628P) ont été mis en évidence dans les populations asiatiques comme facteurs de risque de MP. La découverte de polymorphismes au sein de ces deux gènes impliqués dans les formes monogéniques suggèrent que les formes familiales et sporadiques de MP partagent des voies pathogéniques communes (Mutez et al., 2013).

Par la suite, des études GWAS utilisant des puces de génotypage couvrant 500 000 à un million de SNP par individu, ont recherché d'autres loci associés à la MP. Parmi les dizaines de variants identifiés, les résultats les plus robustes concernent à nouveau les gènes *SNCA*, *MAPT* et *LRRK2*. Les variants associés à ces gènes ainsi que ceux confirmés par méta-analyses (*BST1*, *CCDC62/HIP1R*, *GAK*, *HLA-DRB5*, *ITGA8*, *MCCCI/LAMP3*, *PARK16*, *STK39*, *SYT11/RAB25*) rendent compte pour environ 60% du risque combiné de MP avec un effet de 25,6% pour les seuls *MAPT* et *SNCA* (Mutez et al., 2013).

L'investigation du gène *MAPT* qui code pour la protéine Tau associée aux microtubules, comme un facteur de risque a été motivé par la des caractéristiques neurologiques dans plusieurs maladies neurodégénératives ainsi que certaines caractéristiques cliniques de parkinsonisme. Spécifiquement, le tissu cérébral dans la maladie d'Alzheimer, dans les tauopathies et dans la MP a montré une agrégation intraneuronale de la protéine Tau hyperphosphorylée (Lill, 2016).

MAPT s'étale sur un intervalle du chromosome 17 qui se caractérise par une large inversion avec deux haplotypes H1 et H2 chez la population caucasienne. H1 a été identifié comme un facteur

de risque de la MP. Significativement, des individus de l'Est de l'Asie ont été trouvés homozygotes pour cet haplotype, en conséquence de l'absence du contraste d'allèles (H1 vs H2), aucune association entre *MAPT* et la MP n'a été rapportée en Asie (**Lill, 2016**).

D'autre part, le gène *GBA* mérite une attention particulière en tant que facteur de risque associé à la MP. Ce gène code pour une enzyme lysosomale, la b-glucocerebrosidase qui a un rôle important dans le métabolisme de glycolipides. Les mutations de perte de fonction dans cette enzyme causent une accumulation du glucocerebroside conduisant à un large spectre de symptômes incluant le foie, le sang, la moelle osseuse, la rate, les poumons et le système nerveux, ce qu'on appelle la maladie de Gaucher. Les mutations *GBA* ont été trouvées accroître le risque de développer la MP car elles sont retrouvées dans 8 à 14% des autopsies prouvant la MP. De plus, qu'elles soient homozygotes ou hétérozygotes, ces mutations prédisposent apparemment le parkinsonisme classique. En outre, les proches des patients atteints de la maladie de Gaucher portant des mutations *GBA* hétérozygotes ont une incidence accrue de MP (**Klein et Westenberger, 2012**).

Par ailleurs, il reste débattu de savoir si les mutations hétérozygotes de *GBA* constituent un facteur de risque fréquent de la MP ou elles sont des mutations causales de la maladie avec une pénétrance réduite (30% à 80 ans). Les mutations les plus fréquentes sont les substitutions p.N370S et p.L444P qui rendent compte de 70% des mutations chez les parkinsoniens. Cette anomalie génétique est responsable d'un dysfonctionnement lysosomal avec altération des voies de l'autophagie et augmentation de l'agrégation protéique, notamment de l'alpha-synucléine (**Mutez et al., 2013**).

Parmi les gènes de susceptibilité, un gène lié au chromosome X représente la forme PARK12 de la MP, a été mis en évidence dans une étude du génome analysant un échantillon de 203 germains. Ce gène occupe le locus Xq21-q25 (**Mutez et al., 2013; Defebvre et al., 2015**).

3.3. Implication de la mitochondrie dans la maladie de Parkinson

Les mitochondries sont des organites profondément dynamiques et complexes qui se divisent et fusionnent constamment les unes avec les autres, se déplacent le long de la cellule, subissent un renouvellement régulé et occupent des fonctions cellulaires importantes. L'équilibre adéquat entre la fusion et la fission au moment et à l'emplacement cellulaire appropriés est crucial pour le maintien de l'activité mitochondriale et les exigences cellulaires. Des dérégulations de cet équilibre peuvent conduire au dysfonctionnement et donc à la mort des neurones. En ces termes, un processus de sélection appelé mitophagie est nécessaire pour le renouvellement ou l'élimination des mitochondries endommagées et donc éviter la production d'espèces réactives à l'oxygène (ROS) excessives causées par la respiration oxydative mitochondriale (Villacé et al., 2017).

Les neurones dépendent particulièrement de l'énergie et dans le cas des neurones dopaminergiques, cette dépendance est encore plus importante. La dopamine est un neurotransmetteur assez instable qui peut s'oxyder pour générer des ROS et produire une neurotoxicité, ce qui rend les neurones extrêmement sensibles aux lésions mitochondriales et à leur distribution anormale, et entraîner de graves conséquences sur la fonction neuronale et la survie. Les neurones dopaminergiques de la SNpc sont encore plus sensibles aux dommages mitochondriaux que d'autres sous-populations neuronales, ce qu'on appelle une vulnérabilité sélective, qui est due à la faible masse mitochondriale particulièrement au sein de ces neurones ainsi que d'autres facteurs tel que la toxicité du calcium, le taux élevé d'ions de fer et la faible concentration de glutathion antioxydant (Villacé et al., 2017).

La dynamique mitochondriale anormale (mitophagie incluse) représente une voie commune clé au cours des maladies neurodégénératives. De nombreuses preuves suggèrent que la dysfonction mitochondriale est un acteur central et critique dans la pathogenèse de diverses maladies neurodégénératives, et qu'une homéostasie mitochondriale aberrante est supposée être un facteur essentiel du développement de la MP (Villacé et al., 2017).

D'autre part, les neurones dopaminergiques de la *substantia nigra* sont particulièrement vulnérables aux délétions au sein de l'ADNmt qui est caractérisé par une réplication peu fidèle (Kachroo, 2017).

Le gène *POLG* se trouve sur le chromosome 15q25 et code pour la seule ADN polymérase trouvée dans les mitochondries, la polymérase gamma. La protéine POLG joue un rôle critique dans la synthèse, la réplication et la réparation de l'ADNmt. La fonction aberrante de cette protéine

conduit à une dérégulation de la phosphorylation oxydative et donc de la production d'ATP. L'intégrité perdue de l'ADNmt et sa déplétion (diminution du nombre de copies d'ADNmt) causent un large spectre de phénotypes neurologiques et non-neurologiques. Les patients portant des mutations dans le gène *POLG* ont particulièrement la tendance à accumuler de multiples mutations dans l'ADNmt et développer un parkinsonisme ou des caractéristiques dysmorphiques associées (**Chinnery, 2013; Kachroo, 2017**).

Les produits de plusieurs gènes associés à la MP tel que Parkine, PINK1, SNCA, ... montrent une forte implication dans la régulation de l'activité mitochondriale, l'élimination du stress oxydatif, et la mitophagie.

Des études récentes ont fourni des preuves que l' α -syn a des effets sur les mitochondries, en plus d'influencer indirectement la fonction mitochondriale par l'induction du stress oxydatif. La surexpression de l' α -syn pathogène (p.A53T ou p.A30P) induit une fragmentation mitochondriale probablement en induisant le clivage de la protéine OPA1, un régulateur négatif de la fragmentation. Des souris transgéniques portant l' α -syn pathogène (p.A53T) présentent une inhibition de l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire ce qui induit la dégénérescence mitochondriale, et donc une dégénérescence axonale, une mort cellulaire neuronale et des inclusions cytoplasmiques positives pour α -syn, s'exprimant en caractéristiques pathologiques du cerveau parkinsonien (**Hu et Wang, 2016**).

Les fibroblastes des patients parkinsoniens portant la mutation p.G2019S présentent une activité kinase augmentée de LRRK2, un potentiel de la membrane mitochondriale et un niveau d'ATP diminués, mais un allongement mitochondrial augmenté. L'inhibition de l'activité de LRRK2 augmente la production de ROS ainsi que la fission mitochondriale, suggérant l'implication de LRRK2 dans la régulation de la dynamique mitochondriale et du stress oxydatif (**Hu et Wang, 2016**).

La protéine PINK1 et la Parkine sont toutes les deux impliquées dans une voie commune de contrôle de qualité mitochondriale en jouant un rôle important dans la mitophagie sélective (fig. 9) (Hu et Wang, 2016).

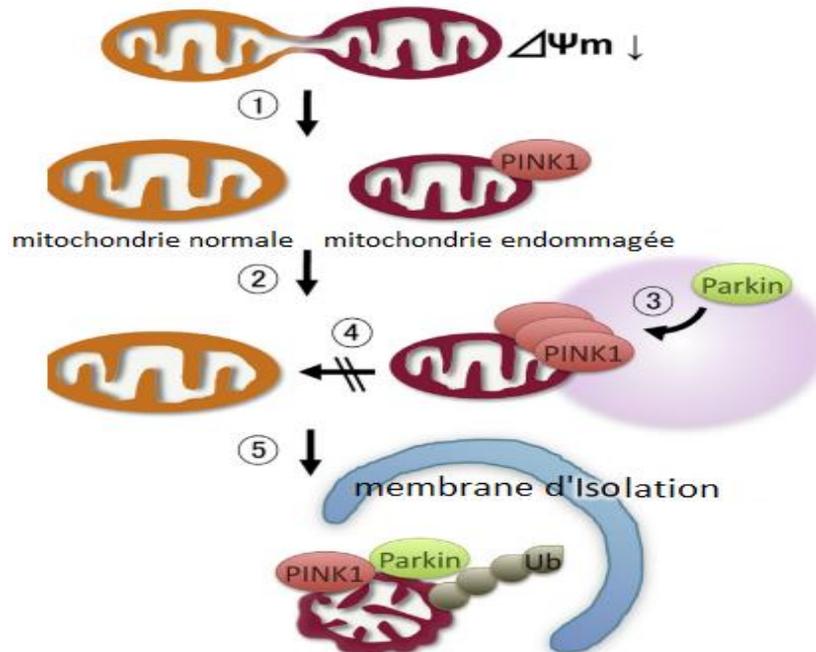


Figure 9. Mitophagie médiée par PINK1 et Parkine (Hattori et al., 2014)

La protéine DJ-1 est un anti-stress oxydatif et un protecteur des mitochondries. Elle protège les cellules contre les ROS par auto-oxydation à C106. Les formes pathogènes de DJ-1, telles que p.L166P et p.M26I, sont localisées sur les mitochondries et sensibilisent les cellules au stress oxydatif. De plus, la perte de DJ-1 diminue l'activité du complexe I. Il est intéressant qu'un phénotype mitochondrial similaire peut être observé dans les cellules déficientes en PINK1 ou DJ-1, et les défauts mitochondriaux dans les cellules déficientes en DJ-1 peuvent être compensés par la Parkine ou PINK1, ce qui suggère que la voie PINK1/Parkine fonctionne parallèlement à la voie DJ-1 (Hu et Wang, 2016).

Les produits d'autres gènes mutés associés à la MP montrent une implication dans le dysfonctionnement mitochondrial. À titre d'exemple, la perte de l'activité protéase OMI (codé par *HtrA2/Omi*) conduit à réduire la densité mitochondriale, diminuer le potentiel de la membrane mitochondriale et augmenter la susceptibilité de la perméabilisation de cette dernière. La déficience en PLA2G6 conduit à la génération de ROS, la diminution du potentiel de la membrane mitochondriale et la production de l'ATP (Hu et Wang, 2016).

3.4. Épigénétique de la maladie de Parkinson

Les changements d'activité des gènes induits par des modifications épigénétiques ont également un impact sur le syndrome Parkinsonien. Le gène *SNCA* semble être le gène le plus étudié à la lumière des altérations épigénétiques potentielles dans la MP. Du fait que, les effets toxiques de l' α -synucléine s'exercent principalement dans les noyaux neuronaux, il a été supposé que cela perturbe la distribution et l'organisation des modifications épigénétiques de l'ADN et des histones. En effet, une méta-analyse a démontré que l' α -synucléine se lie à des histones et inhibe leur acétylation, suite à son association avec l'histone déacétylase Sirtuin-2 (Sirt2). Cette étude a pu démontrer que, dans un modèle de *Drosophile* atteint de MP, la régulation négative ciblée de Sirt2 a entraîné une réduction de la toxicité de l' α -synucléine. Aussi, d'autres modifications des protéines histones ont été corrélées à la mort accrue ou diminuée des neurones dans la MP. Selon la même étude, il a été rapporté que le traitement par MPTP, couramment utilisé dans les modèles animaux pour provoquer des symptômes de MP, a été associé à une présence accrue de marques d'histone 3 (H3), qui a été rétablie après un traitement par la lévodopa (principal médicament utilisé pour lutter contre la MP). De plus, dans un modèle parkinsonien du nématode *C.elegans*, où la surexpression de *SNCA* a été stimulée, une expression réduite de 9 gènes codant pour des protéines histones a été observée. Une étude récente a lié la mutation (p.A53T) du gène *SNCA* à la répression monoallélique de l'allèle mutant, qui engendre des modifications histoniques à ce site (Lovrečić et al., 2013).

D'un autre côté, le rôle de la méthylation de l'ADN dans la MP reste incertain à l'heure actuelle, il a été démontré que la méthylation soit perturbée par le métabolisme des composés à un carbone. Il a été que la méthylation du promoteur du gène *SNCA* était liée aux troubles neuropsychiatriques, il a également été rapporté que la méthylation de l'intron 1 de *SNCA* est associée à une diminution de la transcription de ce gène, et qu'une hypométhylation à ce site a été observée dans plusieurs régions du cerveau des sujets parkinsoniens, notamment au niveau de la substance noire. Cette observation a été confirmée par l'analyse d'autres parties du gène, où une hypométhylation a également été détectée. Ces résultats peuvent montrer qu'une forte production d' α -synucléine peut être due à une augmentation de l'expression du *SNCA* en conséquence de l'hypométhylation de ce gène. De plus, il a été montré que l' α -synucléine séquestre l'ADN méthyltransférase 1 (DNMT1), entraînant une diminution de la méthylation globale des gènes dans les tissus cérébraux des patients parkinsoniens. D'autre part, il s'est révélé que d'autres gènes que *SNCA* sont caractérisés par une méthylation différentielle dans la MP, comme *PARK16*. Puis, cette étude a été étendue à l'échelle épigénomique globale de la méthylation, ce qui a permis

l'identification du gène *CYP2E1* (Cytochrome P450, famille 2, sous-famille E, polypeptide 1), caractérisé par une hypométhylation dans la MP et par conséquent, une expression élevée de ce gène a été détectée (**Lovrečić et al., 2013**).

Par ailleurs, le système de régulation des miARN (micro ARN) est aussi impliqué dans le contexte de la MP, cela a été confirmé par une étude qui a permis de détecter la présence des miARN avec une expression spécifique au niveau des neurones dopaminergiques du mésencéphale chez des sujets normaux. Alors que, dans les échantillons de tissus du mésencéphale des patients parkinsoniens, les miARN sont présents à un niveau d'expression réduit (**Kim et al., 2007**).

Un miARN a été trouvé pour réprimer l'expression du gène *SNCA* où il a été démontré que ses niveaux d'expression ont été réduits chez des modèles animaux. Une approche globale de profilage de miARN dans des échantillons de cerveau parkinsoniens a révélé une régulation négative d'un autre miARN qui a un rôle important dans la régulation de la fonction mitochondriale. Cette dérégulation était particulièrement notable chez les patients au début de la maladie, pas encore mis sous traitement (**Yasuda et al., 2012; Lovrečić et al., 2013**).

3.5. L'environnement et la maladie de Parkinson

Les agents environnementaux peuvent avoir des effets nuisibles sur la modulation de l'apparition, de la progression et de la manifestation de la maladie. Des études épidémiologiques et expérimentales ont été effectuées afin d'identifier les facteurs de risques associés à la MP, les résultats ont indiqué que l'agriculture en tant que profession et l'exposition aux pesticides, l'eau des puits potable ainsi que l'exposition professionnelle à certains métaux, présentent un risque environnemental accru au développement de la MP (**Greenamyre et al., 2003; Monte, 2003**).

Les métaux de transition (par exemple le fer et le cuivre) sont des agents qui pourraient causer des lésions nigro-striées et donc contribuer à la MP. Ils ont été étudiés en tant que facteurs de risque potentiels sur la base de leur accumulation dans la substance noire et de leur participation à des réactions oxydatives nocives telles que la production de peroxyde d'hydrogène. En effet, l'oxydation de la dopamine et la conversion du peroxyde d'hydrogène en radicaux hydroxyles est catalysée par le fer. Il a été montré par la suite, que certains métaux interagissent avec l' α -synucléine (composant majeurs des CL) et favorisent sa fibrillation *in vitro*, ces interactions pourraient jouer un rôle dans le développement de la pathologie (**Monte, 2003**).

Une autre classe d'agents : **les pesticides**, sont également en relation avec la MP. Leur rôle en tant que neurotoxines est fourni par des travaux cliniques et expérimentaux qui ont pu montrer que l'exposition aux pesticides était associée à un risque élevé de Parkinson. Les résultats étaient cohérents avec un effet dépendant de dose, en effet chez les agriculteurs, le risque de développer la MP augmente avec la durée d'utilisation des pesticides. Les informations sur l'exposition à des pesticides spécifiques, bien que limitées, suggèrent également que les dérivés bipyridyl (paraquat), organochlorés et carbamates pourraient avoir un rôle causal dans la maladie. Les effets de l'exposition aux pesticides peuvent varier en raison des différences génétiques entre les individus. Par ailleurs, les effets des métaux et des pesticides ont été jugés additifs des mécanismes d'interaction avec l' α -synucléine, ce qui suggère que la pathologie entraînée par l'agrégation de l' α -synucléine, peut être déclenchée ou amplifiée par une exposition combinée aux métaux et aux pesticides (**Monte, 2003**).

L'intérêt porté au rôle des pesticides dans la MP a conduit à étudier d'autres toxines dans divers systèmes expérimentaux et à développer des modèles animaux de dégénérescence nigro-striée induite par des toxines comme la 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP), qui est un agent environnemental liée de façon concluante à la pathogénèse de la MP, connu pour

induire les signes parkinsoniens chez l'homme, les primates et les rongeurs, ce qui a encore renforcé l'hypothèse que la MP avait une étiologie environnementale. Les patients intoxiqués au MPTP reproduisent fidèlement les symptômes cliniques observés chez les patients parkinsoniens, et répondent également aux agents anti-parkinsoniens standards, y compris la L-DOPA. En fait, la MPTP a des effets inhibiteurs sur les mitochondries, sa neurotoxicité provient de son métabolite toxique 1-méthyl-4-phénylpyridinium (MPP^+) qui s'accumule dans les mitochondries pour interférer avec la chaîne de transport des électrons en inhibant le complexe I, entraînant la déplétion de l'ATP et la production de ROS. La production de ROS par l'inhibition du complexe I est un mécanisme clé pour les dommages neuronaux qui sont sensibles au stress oxydatif, ce qui induit la dégradation des complexes I et III, et l'oxydation des protéines sur les mitochondries et dans le cytoplasme, conduisant à un dysfonctionnement mitochondrial (**Langston, 1985; Steece-Collier et al., 2002; Greenamyre et al., 2003; Monte, 2003; Hu et Wang, 2016**).

L'induction de la MP par l'inhibition du complexe I est également mise en évidence par la roténone, qui est un pesticide biologique d'usage courant. Cette inhibition provoque sur une période de quelques jours à quelques semaines, une dégénérescence sélective des neurones dopaminergiques de la substance noire qui correspond exactement à celle observée dans la MP typique, avec la présence d'inclusions cytoplasmiques au niveau des neurones dégénérées et qui, comme les vrais CL, contiennent l' α -synucléine et l'ubiquitine. Cette dégénérescence dopaminergique s'accompagnait d'une augmentation marquée des lésions oxydatives des protéines dans les régions du cerveau dopaminergiques, similaire aux dommages oxydatifs rapportés dans la MP (**Greenamyre et al., 2003; Hu et Wang, 2016**).

Par ailleurs, certains agents environnementaux semblent avoir des effets bénéfiques et pourraient être neuroprotecteurs en interagissant avec certains gènes. En effet, des études épidémiologiques ont indiquées que la consommation de la caféine et la nicotine peuvent diminuer le risque de la survenue de la MP. Nombreuses études ont montré une association inverse de la cigarette avec la MP, avec un risque plus faible chez les fumeurs estimé à 40%. Afin d'élucider la potentielle interaction du tabac avec les gènes, deux études de cas-témoins ont été réalisées. Les résultats ont rapporté l'implication de 9 polymorphismes dans une interaction avec le tabac, dont seulement 2 ont été confirmés par la suite dans autre analyse, ces 2 polymorphismes se trouvent au niveau des gènes *RXRA* et *SLC17A6* (**Monte, 2003; Lee et al., 2018**).

3.6. Diagnostic génétique

Le diagnostic clinique représente majoritairement le meilleur outil et le plus utilisé permettant de détecter la MP. Cependant, il connaît des limites concernant la distinction de cette dernière entre d'autres maladies à parkinsonisme, ainsi que le diagnostic précoce. Pour cela, des recherches ont montré une possibilité d'exploiter des outils de diagnostic moléculaire pour surmonter les défis sur les limites de la détection précoce et le diagnostic différentiel précis. Une évaluation a été effectuée pour déterminer si une signature génétique pouvait être détectée dans le sang de patients atteints de MP précoce / légère pouvant soutenir le diagnostic de MP précoce, en se concentrant sur les gènes particulièrement altérés dans la *substantia nigra* de MP sporadique. Les résultats de la recherche fournissent des preuves sur la capacité d'un panel de cinq gènes (*SNCA*, *PARK2*, *PINK1*, *UCH-L1* et *DJ-1*) à diagnostiquer une MP précoce / légère, avec une valeur diagnostique possible pour la détection d'une MP asymptomatique. Cette étude pilote a démontré que le modèle de gène sanguin peut avoir une forte valeur prédictive pour le diagnostic présymptomatique de MP. Un tel marqueur biomoléculaire peut être d'une grande valeur pour l'identification d'un sous-groupe pathophysiologique de patients parkinsoniens qui peuvent répondre favorablement à des agents ciblant les mécanismes reflétés par le panel de gènes (Agrawal et Biswas, 2015).

Selon le mode de transmission AD ou AR et l'âge de début de la MP, des tests génétiques peuvent être proposés chez les sujets parkinsoniens de forme familiale. Par ailleurs, ces tests peuvent également être considérés chez des sujets de forme sporadique en raison de mutations *de novo* et de la pénétrance réduite de certaines mutations. Ainsi, la recherche de la mutation p.G2019S de *LRRK2* pourra être proposée en cas de forme autosomique dominante (au moins deux générations atteintes) ou dans les populations ethniques à grand risque. Dans un second temps, la recherche de mutations ponctuelles et de multiplications de *SNCA* pourra être considérée chez ces sujets. Pour les formes AR et/ou juvéniles, la recherche de mutations de la Parkine peut être proposée. En cas de négativité, en raison de leur rareté, il peut se poser la question de rechercher des mutations au sein de *PINK1* voire de *DJ-1* dans le cadre de la recherche. Chez les sujets de forme sporadique, la recherche de mutations de la Parkine ne semble avoir d'intérêt qu'en cas de forme à début précoce (< 45 ans) (Mutez et al., 2013).

D'autre part, des kits commerciaux de diagnostic génétique sont désormais disponibles mais leur intérêt est limité car ils ne détectent pas toutes les mutations identifiées. Citons les kits SALSA® MLPA® (MRC-Holland) qui peuvent identifier les mutations ponctuelles p.A30P de *SNCA* et p.G2019S de *LRRK2* ainsi que des multiplications et des délétions d'exons pour *SNCA*,

LRRK2, *PARK2*, *PINK1* et *DJ-1*. Ces kits sont utiles pour une première analyse, mais nécessitent parfois d'être complétés par des techniques de séquençage notamment pour identifier les mutations ponctuelles non détectées. Enfin, l'identification de ces mutations va poser le problème du diagnostic génétique chez les sujets apparentés à risque non symptomatiques qui devra passer par un conseil génétique. Le diagnostic pré-symptomatique demeure controversé en l'absence de traitement curatif et demeure difficile en raison de la pénétrance très variable des mutations causales notamment dans les formes AD (Mutez et al., 2013).

3.7. Conseil génétique

Ces dernières années, des tests de diagnostic moléculaires sont disponibles pour les 5 gènes confirmés les plus fréquents de la MP (*SNCA*, *LRRK2*, *PRKN*, *PINK1* et *DJ-1*), et peuvent être effectués, au besoin, au niveau des centres expérimentés qui assurent une expertise en neurologie, en génétique et en conseil génétique. Ces tests sont recommandés au sein des familles présentant une forme familiale de la maladie même si les membres sont asymptomatiques, ou en cas d'identification d'une mutation moléculaire spécifique connue pour causer la MP. Ainsi, les sujets asymptomatiques apparentés chez lesquels ces mutations sont identifiées doivent passer par un conseil génétique (**Wider et al., 2010; Mutez et al., 2013; Orphanet, 2018**).

À l'heure actuelle, les recommandations cliniques ne sont pas modifiées en fonction de la présence ou de l'absence d'une mutation particulière, et c'est pour cette raison que le diagnostic moléculaire n'est pas essentiel dans la prise en charge actuelle des patients parkinsoniens. Cependant, ces tests sont proposés aux patients de la MP familiale selon le mode de transmission et l'âge de début. En effet, le dépistage semble avoir un rendement plus important dans la MP à début précoce, et bien que 50% des patients ayant un début précoce présentent des mutations *PRKN*, *PINK1* ou *DJ-1*, les mutations *PINK1* et *DJ-1* sont rares par rapport aux mutations *PRKN*, donc le test *PRKN* semble être la stratégie la plus rentable. Lorsque des mutations sont associées à un âge précoce et à une progression rapide de la maladie, les résultats des tests peuvent grandement aider les individus à prendre d'importantes décisions telles que le mariage et le fait d'avoir des enfants. D'autre part, chez les patients atteints de la MP à transmission AD, le dépistage des mutations *LRRK2* peut être envisagé en particulier chez les cas ayant des antécédents familiaux, cela aura des conséquences importantes dans le conseil génétique et plus particulièrement la mutation p.G2019S qui est également retrouvée chez des patients sans aucun antécédent familial. Cela n'empêche pas la réalisation de ces tests chez des sujets atteints de forme non familiale en raison de la pénétrance réduite de certaines mutations et de l'apparition des mutations *de novo* (**Brice, 2007; Wider et al., 2010; Mutez et al., 2013**).

Enfin, il reste difficile d'établir un conseil génétique pour la MP en raison de la pénétrance mal étudiée de ses différentes mutations, s'ajoute à cela le fait d'être une maladie invalidante, non létale (**Orphanet, 2018**).

Chapitre 4 : Traitement

4.1. Traitement médicamenteux

En 1960, le manque de dopamine dans le cerveau des patients atteints de la MP a été découvert et la première thérapie rationnelle a été introduite en neurologie ; le traitement par la Lévodopa (L-Dihydroxyphenylalanine ou L-Dopa) intraveineuse. L'utilisation de la L-Dopa comme traitement de substitution de la dopamine est fortement efficace dans l'amélioration des symptômes surtout moteurs de la maladie et reste le médicament de référence (L-Dopa est disponible pour la MP depuis plus de 50 ans) (**Bibi, 2015; Oertel, 2017**).

La dopamine n'ayant pas la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) et d'arriver au niveau du cerveau contrairement à la L-Dopa, son précurseur, qui est utilisé en association avec des inhibiteurs de la dopa décarboxylase périphérique (IDDP). Les IDDP vont empêcher la transformation de L-Dopa en dopamine au niveau périphérique. En effet la dopamine est majoritairement absorbée au niveau périphérique et seule une faible quantité atteint le système nerveux central (SNC). Cette dernière est une prodrogue et ne sera donc métabolisée en dopamine qu'après avoir franchi la BHE. Par ailleurs, les IDDP sont incapables de traverser la BHE et ne nuisent donc pas à la production de dopamine dans le cerveau (**Bibi, 2015**).

En raison de sa courte demi-vie plasmatique (1 à 2 heures), l'absorption répétée de L-Dopa entraîne un profil plasmatique pulsatile. Avec la neurodégénérescence progressive de la voie nigrostriatale, la capacité de stockage du SNC pour la L-Dopa et la dopamine diminue, donc dans les stades intermédiaires à avancés de la MP, la durée de l'effet central de L-Dopa imitera le profil plasmatique pulsatile du médicament. Plus la maladie dure, plus les patients parkinsoniens présentent des complications motrices, soit des fluctuations motrices ; changement entre phases d'akinésie (OFF: inexistant ou faible, niveau de L-Dopa thérapeutiquement inefficace et ON: normal, niveau de L-Dopa thérapeutiquement efficace) et aussi un excès de mouvements (dyskinésie choréatique) au sommet de la courbe L-Dopa dans le sang et donc dans le SNC. Pour retarder ou améliorer ces complications motrices associées à la L-Dopa, plusieurs autres classes de médicaments peuvent être prescrites avant ou en association avec la L-Dopa. Enfin, de nombreuses pharmacothérapies sont disponibles pour les symptômes non moteurs individuels, mais principalement en employant un composé donné approuvé pour traiter le symptôme et non la maladie en soi (par exemple, l'utilisation d'un antidépresseur pour la dépression) (**Oertel, 2017**).

En outre, sur la base de la découverte de la duplication au sein du gène SNCA, la majorité des cas parkinsoniens (la forme idiopathique) ont été présumés présenter une alpha-synucléinopathie. Le développement de médicaments s'est déplacé des émetteurs, agonistes et

antagonistes des récepteurs liés aux transmetteurs et des enzymes de synthèse et de dégradation des transmetteurs à la chimie des protéines, la synthèse, le transport, l'agrégation et la dégradation de l'alpha-synucléine et d'autres protéines liées aux maladies neurodégénératives comme MAP-Tau ou bêta-amyloïde. Un effort de 20 ans en neurosciences et en développement de médicaments semble fournir les premiers résultats (Oertel, 2017).

4.2. Traitement chirurgical

Depuis la fin des années 1980, le traitement par neurochirurgie de la MP a connu une réelle expansion par conséquence de la limitation dans le temps de l'efficacité de la dopathérapie. Ce traitement consiste à bloquer l'une des structures du circuit nigrostrié-pallidothalamique dont l'hyperactivité est responsable de la symptomatologie. Ce "blocage" est possible par chirurgie lésionnelle ou par une stimulation cérébrale profonde (SCP) (Bibi, 2015).

La chirurgie lésionnelle consiste en la destruction d'un noyau cible du cerveau ce qui permet d'éliminer l'activité excessive anormale de cette structure. Les noyaux cibles pour cette chirurgie sont le thalamus moteur, le *globus pallidus* et le noyau sous-thalamique (NST). Cette technique destructive se fait par électrocoagulation à haute fréquence. Ses inconvénients majeurs résident dans son irréversibilité ainsi que ses effets indésirables observés en cas de lésion bilatérale et/ou troubles cognitifs (Bibi, 2015).

L'introduction de la SCP a encore augmenté les options thérapeutiques pour les patients. La technique est assistée par un stimulateur cardiaque de stéréotaxie dont les électrodes sont placées avec précision au millimètre. C'est ainsi que la SCP permette de réduire le déséquilibre dans les circuits moteurs des ganglions de la base. La SCP peut être appliquée au niveau de trois cibles différentes : le noyau ventral intermédiaire du thalamus, le palladium interne ou le NST. Ce dernier représente la principale cible thérapeutique des traitements par SCP. Cette procédure a été montrée pour être efficace non seulement chez les patients de MP très avancés, mais aussi chez les patients qui ont juste commencé à développer des complications motrices. La SCP permet également de diminuer la quantité de pharmacothérapie et cette mesure conduit à moins de symptômes moteurs et/ou effets neuropsychiatriques, ce qui peut se produire avec la combinaison de différents produits pharmaceutiques dans tous les stades de la maladie (Bibi, 2015; Oertel, 2017).

En outre, au cours de la dernière décennie, un nombre croissant d'études partiellement bien conçues et menées ont étudié l'effet des thérapies activatrices de soutien non médicales / non chirurgicales ; ils comprennent l'exercice physique, la physiothérapie, interventions en danse, et

l'entraînement logopédique de dysphagie sur les symptômes neurologiques des patients parkinsoniens et leur qualité de vie. En dépit de tous ces accomplissements jusqu'à aujourd'hui, nous traitons toujours la MP à un niveau entièrement symptomatique (**Oertel, 2017**).

4.3. Thérapie cellulaire

➤ Cellules nigrales fœtales

La thérapie cellulaire pour la MP a débuté en 1979 lorsque la transplantation de neurones dopaminergiques fœtaux du rat a permis d'améliorer les anomalies motrices dans un modèle de rats avec une bonne survie des greffes et une excroissance axonale, ce qui a montré le potentiel de la thérapie cellulaire pour inverser les déficits après la destruction du tissu cérébral. En pratique clinique, deux essais cliniques utilisant la transplantation cellulaire pour les patients parkinsoniens ont été signalés en 1988. La transplantation fœtale des cellules nigrales était destinée à la formation de synapses entre des cellules de donneurs transplantées et des neurones hôtes conservés ainsi qu'à l'administration de la dopamine. Cette méthode a été considérée comme une option thérapeutique efficace et sûre à cette époque, bien qu'il y ait eu des problèmes immunologiques et éthiques liés à l'utilisation de fœtus avortés. Cependant, au début du XXI^e siècle, des études ont révélé une récupération fonctionnelle insuffisante des patients âgés et une dyskinésie retardée chez certains, bien que l'augmentation de l'absorption de dopamine ait été rapportée. Les résultats de ces études a considérablement réduit l'élan pour la transplantation de cellules fœtales. D'un autre côté, les aspects prometteurs de la greffe de cellules nigrales fœtales utilisant une suspension cellulaire ont été rapportés par rapport à la transplantation de tissu solide utilisée dans les précédentes études. Deux patients ont présenté une amélioration de la fonction motrice, une réduction de la dyskinésie induite par la lévodopa et aucune dyskinésie à l'état inactif. Quatre ans après la transplantation, les analyses post-mortem ont montré que de nombreuses cellules transplantées avaient survécu avec des réactions immunitaires subtiles, malgré l'utilisation de l'immunosuppression pendant seulement 6 mois. Certains patients recevant une greffe de cellules nigrales fœtales ont montré une amélioration continue des symptômes moteurs pendant plus d'une décennie. Ainsi, la greffe de cellules nigrales fœtales pourrait exercer de forts effets thérapeutiques sur un long terme s'il existe une sélection appropriée des patients, un protocole de transplantation et un plan d'essai optimal (**Yasuhara et al., 2017**).

➤ **Cellules autologues sécrétant la dopamine**

Dans l'utilisation des cellules autologues, il n'y a pas de problèmes éthiques et le problème de réaction immunitaire est limité. La transplantation de cellules autologues utilisant divers tissus pour administrer la dopamine a également été rapportée comme un traitement potentiel pour les patients parkinsoniens (Yasuhara et al., 2017).

➤ **Les cellules épithéliales pigmentaires rétiniennes**

Les cellules neuro-ectodermiques tapissant la couche interne de la rétine protègent la rétine et possèdent la capacité de produire de la dopamine. Leur isolation est possible à partir de tissus post-mortem de l'œil humain, ensuite, elles peuvent être mises en culture et implantées dans le cerveau tout en étant attachées à des microsoutports. Plusieurs études pré-cliniques ont été réalisées sur des rats lésés par 6-OHDA et sur des singes lésés par MPTP ont apporté la preuve d'une amélioration motrice significative (Bibi, 2015).

➤ **Les cellules mésencéphaliques fœtales**

Des essais de greffes de tissus mésenchymateux réalisés sur des modèles animaux de la MP tels que les singes et les rats lésés, ont permis l'évaluation de plusieurs paramètres comme : le site de transplantation, les procédures de greffes et l'âge des embryons depuis lesquels seront récupérés les neuroblastes qui formeront la future substance noire. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les neurones mésencéphaliques fœtaux (Bibi, 2015).

➤ **Thérapie cellulaire utilisant des cellules souches**

Trois types de cellules souches ont intéressé les chercheurs dans le cadre du traitement de la MP. Il s'agit des CSM (cellules souches mésenchymateuses), des CSE (cellules souches embryonnaires) et des CPN (cellules précurseurs neurales) qui ont un potentiel de division illimité et une capacité de différenciation en plusieurs types cellulaires dont des cellules dopaminergiques.

Les CSM d'origine humaine sont faciles à isoler et peuvent être utilisées à long terme sans problème de manipulations ni d'éthique. Ces cellules multipotentes issues de la moelle osseuse (MO) sont capables dans des conditions appropriées de se différencier en neurones (Bibi, 2015).

Les CSE sont des cellules pluripotentes qui représentent par un outil de choix pour le développement de stratégies thérapeutiques basée sur le remplacement cellulaire. La différenciation *in vitro* des CSE humaines ou murines en cellules du SNC ont abouti à de nombreux travaux grâce à leur réimplantation dans le cerveau animal. La transplantation de CSE différenciées *in vitro* en

neurones dopaminergiques dans les cerveaux lésés au 6-OHDA de souris et de singes a rapporté une amélioration motrice significative, mais aussi malheureusement l'apparition de tumeurs neuro-épithéliales. **(Bibi, 2015).**

Les CPN offrent une autre source d'espoir. Les précurseurs de neurones dopaminergiques humains clonaux pourraient exercer des effets thérapeutiques stables et constituer un bon modèle pour les expériences *in vivo*. **(Yasuhara et al., 2017).**

Malgré les obstacles, la technologie de transplantation des CSPi (Cellules souches pluripotentes induites) ouvre de nouvelles portes pour la thérapie cellulaire en progressant rapidement avec la poursuite des efforts nécessaires par les chercheurs dans ce domaine et en saisissant toutes les occasions d'essais dans le but de réaliser une percée dans la thérapie cellulaire **(Yasuhara et al., 2017).**

4.4. Thérapie génique

De nouvelles stratégies basées sur le transfert de gènes afin d'exprimer certaines molécules thérapeutiques sont en cours de développement. La thérapie génique pour la maladie de Parkinson peut être symptomatique ou consister en la modification de la maladie. De manière générale le principe est de transférer un gène thérapeutique au sein des cellules cérébrales, qui, une fois exprimé, permettra d'induire une expression dopaminergique continue ou une expression dopaminergique locale induisant à son tour des effets moteurs bénéfiques tout en évitant les complications dues aux expressions dans les régions du cerveau non atteintes **(Bibi, 2015).**

Diverses méthodes ont été développées pour la délivrance de gènes aux cellules cibles y compris des vecteurs viraux et des systèmes non viraux qui comprennent des méthodes chimiques et physiques, telles que le pistolet à gènes ou l'électroporation. Le transfert de gène *in vivo* utilisant des vecteurs viraux est aujourd'hui l'approche la plus couramment utilisée dans le SNC. Cette approche tire profit de la capacité des virus à délivrer leur matériel génétique aux cellules cibles et à induire une expression transgénique à long terme, y compris les cellules post-mitotiques comme les cellules du SNC et les neurones, ce qui donne à ces vecteurs une importance cruciale dans le contexte de la thérapie génique de la MP **(Coune et al., 2012).**

Les vecteurs viraux sont conçus à partir de virus de type sauvage en supprimant les gènes essentiels à leur répllication de leur génome. L'information génétique retirée est fournie *en trans* pour la production de vecteurs, et n'est pas incorporé à l'intérieur des particules. Les vecteurs sont donc capables d'infecter des cellules et de transférer leur matériel génétique dans le noyau, mais ils sont incapables de se répliquer dans les cellules hôtes. Cet aspect est critique pour la biosécurité du

vecteur, en éliminant la pathogénicité du virus et en empêchant la propagation incontrôlée de la délivrance du transgène. Bien que les systèmes de délivrance des gènes viraux conduisent à des modifications génétiques irréversibles dans les tissus des patients, les vecteurs actuellement disponibles permettent une expression de transgène efficace et stable dans une large gamme de types cellulaires à travers le cerveau. Plusieurs types de vecteurs ont été développés, différant par leur capacité d'emballage, leur tropisme et leur immunogénicité. On peut citer les lentivecteurs (dérivés des lentivirus) et les vecteurs dérivés de virus adéno-associés (AADV) qui sont les plus utilisées dans les maladies du SNC (**Coune et al., 2012**).

Différentes structures cérébrales peuvent être ciblées (la substance noire, le striatum, le putamen et le noyau sous thalamique). Les modèles actuels de thérapie génique dans la MP sont fondés sur deux types de stratégies consistant soit à remplacer les enzymes de biosynthèse de la dopamine, soit à utiliser des facteurs neurotrophiques neuroprotecteurs pour les neurones dopaminergiques (**Bibi, 2015**).

➤ **Approches visant un bénéfice symptomatique**

Le premier essai clinique de thérapie génique pour la MP était l'administration d'aromatase (AADC), l'enzyme qui convertit la lévodopa en dopamine. La délivrance du gène *AADC* tente de rendre plus efficace la conversion de la lévodopa exogène en dopamine. Dans les études chez l'animal, des doses plus faibles de lévodopa donnent le même bénéfice antiparkinsonien que des doses élevées quand il est combiné avec l'administration de gène de l'*AADC*. Des doses plus faibles permettraient également d'éviter ou de retarder l'apparition de dyskinésies induites par la L-dopa. L'administration du gène *AADC* était sûre et bien tolérée dans un essai clinique de phase I. Une évaluation en ouvert a démontré un certain bénéfice chez un petit nombre de patients (**Kordower, 2015**).

Une autre série d'études modélise la thérapie génique après stimulation cérébrale profonde. Dans la MP, le noyau sous-thalamique est hyperactif et la SCP bloque cette hyperactivité. Le glutamate décarboxylase (GAD) réduit l'activité cellulaire et inverse le dysfonctionnement moteur chez les rongeurs et les primates non humains. Un essai contrôlé et randomisé de phase 2 a été réalisé et a atteint le critère d'évaluation principal. Cependant, l'ampleur de l'effet était faible et on ne sait pas si cette approche va de l'avant (**Kordower, 2015**).

➤ Stratégies de modification de la maladie

Des essais ont porté sur la famille de ligands de cellules gliales, à savoir, le GDNF et la neurturine, facteurs neurotrophiques auxquels les neurones dopaminergiques sont sensibles, permettent de prévenir la perte neuronale dopaminergique dans la substance noire et de préserver l'innervation dopaminergique au sein du striatum (**Defebvre et al., 2015**). La délivrance génique de ces deux facteurs trophiques protège les circuits nigro-striés et la fonction motrice dans de nombreux modèles de MP de rongeurs et de primates non-humains. Malheureusement, deux essais cliniques de phase II testant la neurturine ont échoué. Cette molécule malgré si puissante dans les modèles précliniques s'est trouvé inefficace chez les patients atteints de MP. L'échec est probablement dû à la dégénérescence étendue du système nigrostriatal au moment où les patients ont été traités (**Kordower, 2015**).

II. Partie Pratique

Dans notre travail, nous mettons à la lumière d'une façon récapitulative et descriptive différents aspects jouant un rôle dans la pathogénèse du Parkinson, en se basant sur des données statistiques et des paramètres ayant montré un lien avec l'occurrence et/ou l'évolution de la maladie, tel que le sexe, l'âge, la sémiologie, les antécédents médicaux des patients, ainsi que des données concernant les facteurs professionnels et environnementaux supposés impliqués dans cette maladie.

Il s'agit d'une étude statistique descriptive réalisée entre le mois de Mars et Avril 2018, au sein du service de neurologie au niveau de la polyclinique Sissaoui-Constantine et le cabinet médical du Dr. Allioueche Ahmed, médecin en neurologie, où nous avons eu accès aux dossiers médicaux des patients pour le recueil des informations utilisées dans notre étude afin de déterminer les facteurs pouvant influencer l'apparition et/ou l'évolution de la MP.

Notre population est constituée de 150 patients atteints de Parkinson, dont 21 patients suivants au sein du cabinet de neurologie du Dr. Allioueche, et 129 patients consultés au niveau de la polyclinique de Sissaoui. Le recueil des données a été réalisé en s'appuyant sur un questionnaire (voir annexe) tout en respectant l'anonymat des patients et leurs données confidentielles.

Les données recueillies concernent les informations personnelles et professionnelles des patients, sont triées selon plusieurs paramètres : le sexe, l'âge du début de l'atteinte, les signes de début, les signes moteurs et non moteurs, les antécédents familiaux de MP, les antécédents personnels (tenant compte des traumatismes crâniens, des AVC, des cardiopathies, HTA, diabète, et d'autres...), les professions, le tabagisme et la durée de consommation du tabac, le traitement ainsi que l'évolution de la maladie après traitement.

L'analyse des données statistiques a été effectuée à l'aide du logiciel Excel 2016.

2.1. Âge de début

Nous avons choisi de répartir notre échantillon de 150 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 90 ans.

Nous avons constaté que l'âge de début moyen pour cette population est de $56,26 \pm 18,70$ ans (Fig.10), ce qui tend au même résultat de Gateff (2009) qui indique qu'un début entre 40 et 75 ans survient dans 80% des cas. Nos résultats sont aussi comparables à ceux de Defebvre et *al.* (2015) rapportant que la maladie est rare avant 40 ans et débute plus rarement après 80 ans.

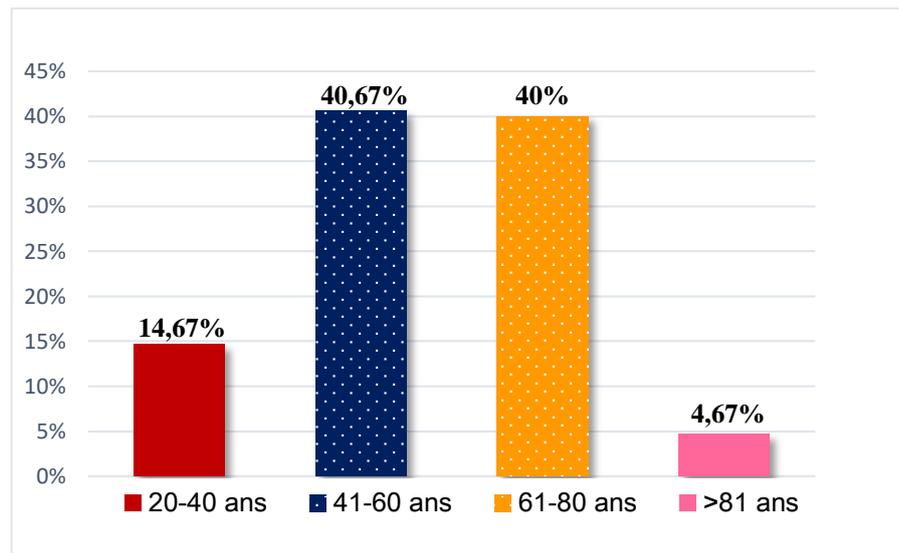


Figure 10. Répartition des patients selon l'âge de début

Avec l'âge avancé, certains processus essentiels pour la fonction des neurones de la substance noire (SN) régressent. L'accumulation des changements liés à l'âge dans ces processus augmente la vulnérabilité à l'accumulation des dommages des neurones de la SN et les poussent vers la mort cellulaire (défauts de l'ADNmt, dommages oxydatifs et l'accumulation de neuromélanine). Les changements mineurs de cette vulnérabilité peuvent expliquer pourquoi tous les individus âgés ne sont pas affectés par la MP. En outre, de nombreux processus se sont avérés être suffisants pour causer seuls une perte neuronale dans la SN (Reeve et *al.*, 2014) expliquant probablement les formes précoces de la MP.

2.2. Répartition selon le sexe

Parmi nos 150 patients parkinsoniens, nous comptons 61 femmes contre 89 hommes. Il y'a donc une légère prédominance masculine, démontrée dans la figure 11, avec un sexe-ratio de 1,45 (89 H/ 61 F).

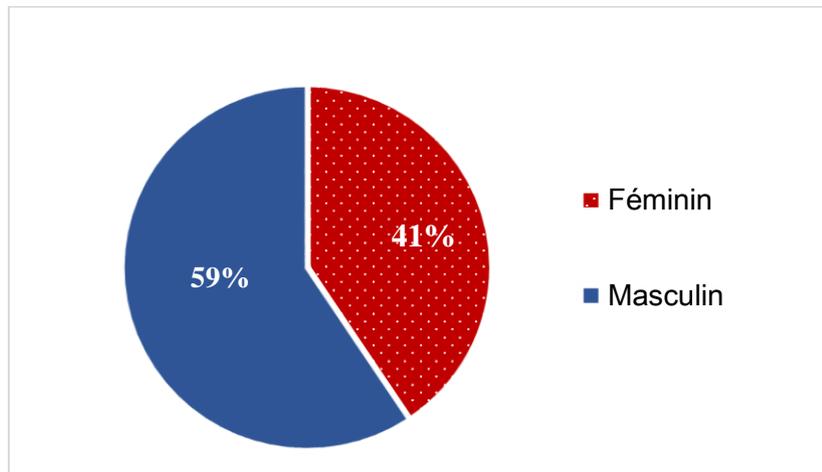


Figure 11. Répartition des patients selon le sexe

Nos résultats convergent avec la plupart des études indiquant une prédominance masculine, avec un sex-ratio variant de 1,3 et 2, selon la population étudiée (**Ascherio et Schwarzschild, 2016**). Cette différence rencontrée entre les hommes et les femmes peut être due à plusieurs facteurs qui entre en jeu :

- Les facteurs professionnels exposent les hommes à la maladie plus que les femmes (**Moisan et Elbaz, 2011**).
- Les facteurs hormonaux : il semble que les œstrogènes ont un effet neuroprotecteur vis-à-vis de la MP (**Moisan et Elbaz, 2011**).
- Les facteurs génétiques : la présence d'un gène lié au chromosome X. Mais aussi, selon une analyse de transcriptome réalisée afin d'évaluer la différence de l'expression génique selon le sexe, il a été indiqué qu'une dérégulation de l'expression génique est rapportée chez les hommes, engendrant une vulnérabilité plus importante au stress cellulaire (**Moisan et Elbaz, 2011; Hopes, 2013**).

2.3. Sémiologie

Nb : Un patient peut présenter plus d'un signe initial à la fois, par exemple une akinésie ou une rigidité en plus des tremblements. Pour cette partie, chaque signe a été analysé séparément sur un total de 150 patients, ce qui fait que les pourcentages ne sont pas additifs.

2.3.1. Signes de début

Nous avons réparti nos 150 patients selon les premiers symptômes par lesquels la maladie s'est manifestée, comme le démontre la figure 12 :

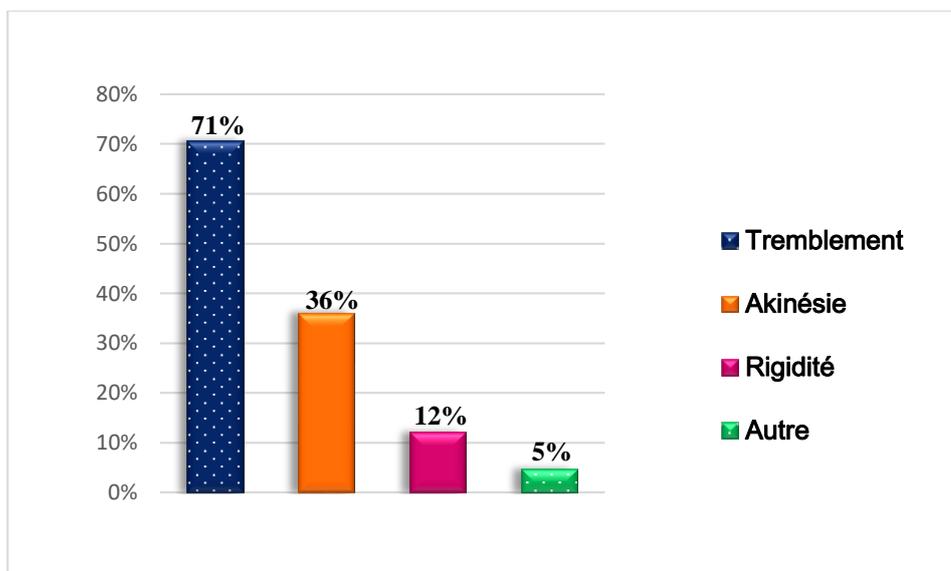


Figure 12. Répartition des patients selon les signes de début

La figure 12 montre que les tremblements sont le signe de début le plus rencontré chez nos patients, suivi de l'akinésie, ensuite de la rigidité musculaire, qui se succèdent d'une petite catégorie de patients représentant des signes autres que ces trois symptômes cités précédemment. Ce sont des signes diversifiés et non communs qui comportent, en plus des signes moteurs comme l'instabilité posturale, des signes non moteurs, par exemple : des douleurs articulaires, des vertiges, des pertes de connaissances, des troubles olfactifs...

Selon une étude réalisée en 2005 par Uitti et son équipe, afin d'examiner les caractéristiques d'une grande cohorte clinique de la MP, les résultats montrent que les tremblements sont en premier lieu, suivis de l'akinésie, représentent les deux symptômes initiaux les plus fréquents par lesquels se manifeste la MP et en général touchent principalement les membres supérieurs. Quant à la rigidité, les résultats indiquent qu'elle prend un emplacement de début initial plus largement distribué.

2.3.2. Symptômes au cours de la maladie

2.3.2.1. Signes moteurs

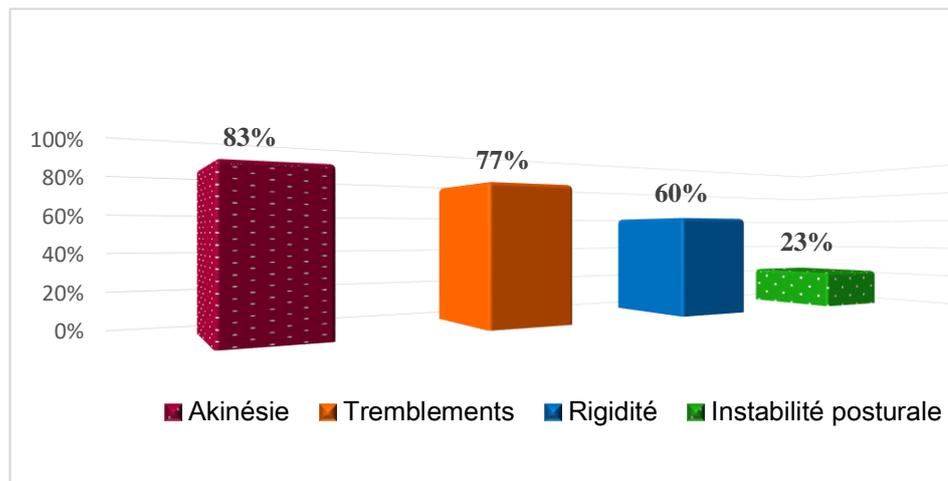


Figure 13. Répartition des patients selon les signes moteurs

La figure 13 montre que les troubles akinétiques sont en tête des signes moteurs les plus communs représentés, comme nous avons pu constater en analysant les dossiers de nos patients, par la bradykinésie dans la majorité des cas, ce qui rapproche nos résultats de ceux mentionnés par (DeMaagd et Philip, 2015).

Selon Moustafa et son équipe (2016), 70% des patients présentent des tremblements au cours de la maladie alors que la survenue des tremblements est estimée de 80% à 90% selon DeMaagd et Philip (2015).

Nos patients présentent dans la majorité des cas des tremblements au repos (TR), mais la proportion des cas présentant des tremblements d'attitude ou d'action (TA) ne peut être négligeable.

La manifestation la plus traditionnelle du tremblement survient au repos d'une façon asymétrique. Cependant, des études récentes ont examiné la présence de tremblements posturaux et cinétiques chez les patients parkinsoniens (Rana et Saleh, 2016).

Les résultats de Rana et Saleh (2016) démontrent que lorsque la TR était présente et devenait plus sévère en intensité, la survenue du TA diminuait ce qui suggère une corrélation entre les deux. À partir de la parenté entre le repos et tremblement d'action, il est probable que les deux types de tremblements partagent une physiopathologie commune.

Ici, la rigidité musculaire est présente dans 60% des cas, souvent la rigidité est définie par une résistance accrue lors de la mobilisation passive d'une extrémité, indépendamment de la direction et de la vitesse du mouvement. Bien que les patients peuvent se plaindre de la raideur, souvent au

niveau des orteils ou au niveau des épaules, la rigidité est détectée généralement par le clinicien (**Baradaran et al., 2013**).

Enfin, l'instabilité posturale survient chez environ 50% des patients parkinsoniens dans les cinq ans suivant le diagnostic (**Baumann, 2012**). Elle n'est souvent pas considérée comme un signe pathognomonique de la MP, ce qui explique, dans notre cas, son rang en bas du classement des signes moteurs (seulement dans 23% des cas). Ce signe est souvent négligé par les cliniciens en conséquence de la prédominance de la triade akinésie tremblement et rigidité.

Certains patients présentent une tête penchée en avant, un dos en courbe, des hanches et des genoux légèrement fléchis, des épaules en antéposition, des bras collés au corps... Cette instabilité qui peut mener à des chutes est augmenter le risque de fractures est due à l'altération ou la perte des réflexes de correction de la posture (**Defebvre et al., 2015**).

2.3.2.2. Signes non moteurs

Les aspects non moteurs de la MP sont également importants dans la prise en charge des patients parkinsoniens. Après l'analyse des signes moteurs, nous avons traité les données des patients selon les signes non moteurs qu'on a réparti en trois catégories : dysautonomies, troubles sensitifs et troubles neuropsychiatriques, comme l'indique la figure 14.

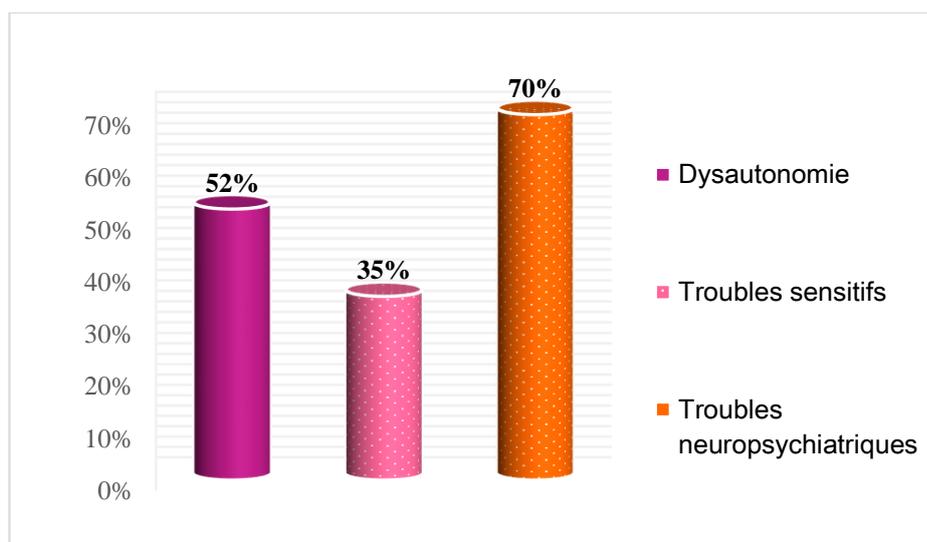


Figure 14. Répartition des patients selon les signes non moteurs

L'histogramme précédent décrit les signes non moteurs, les troubles neuropsychiatriques représentent le signe le plus courant retrouvé parmi les patients. Ces signes neuropsychiatriques comportent :

- **Le syndrome dépressif** : souvent associé à la progression de la gravité de la maladie, représente le trouble neuropsychiatrique majeur car c'est un problème commun chez les patients parkinsoniens. La dépression est fortement corrélée à la qualité de vie des patients, et les manifestations comprennent : l'apathie, le retard psychomoteur, les troubles de la mémoire, le pessimisme, l'irrationalité et les idées suicidaires sans comportement suicidaire. Son mécanisme est mal compris, mais il est suggéré que, la dépression peut résulter des changements neurochimiques de la MP et/ou suite à une réaction à une maladie neurologique progressive chronique (**Thanvi et al., 2003**).
- **Les troubles du sommeil** : sont très fréquents et ont un impact négatif sur le quotidien des patients, comportent l'insomnie, les cauchemars, réveils multiples et d'autres. Plusieurs facteurs sont responsables du sommeil perturbé de la MP, parmi lesquels on cite : les symptômes liés à la MP incluant akinésie nocturne, dystonie tôt le matin, crampes douloureuses, tremblement et difficulté à retourner au lit. Cependant, ces désordres peuvent être associés au traitement médicamenteux de la MP (**Annals of Indian Academy of Neurology, 2011**).
- **Les hallucinations** : peuvent être dues à l'évolution de la maladie et la sévérité des signes parkinsoniens, mais parfois elles peuvent être déclenchées par les thérapeutiques dopaminergiques. Les hallucinations sont d'intensité variables, allant d'hallucinations bénignes (sensations de présence, vision de taches lumineuses...), jusqu'à des hallucinations visuelles plus complexes. Elles peuvent également être auditives, tactiles ou olfactives (**Bonnet et Czernecki, 2013**).
- **L'anxiété** : les troubles anxieux sont fréquents chez les patients de la MP, et peuvent se manifester sous forme d'attaques de panique, de phobie et / ou de trouble d'anxiété généralisée. L'anxiété peut être une partie de la dépression, et dans certains cas, il peut s'agir d'un effet secondaire des médicaments dopaminergiques (**Thanvi et al., 2003**).

Ensuite, nous pouvons observer qu'une grande partie de nos patients souffrent de fonctions anormales du système nerveux autonome. Les dysautonomies peuvent se présenter sous forme de troubles cardiaques et respiratoires, de troubles sphinctériens (ex : constipation), et de troubles de la vessie.

Puis, en dernier rang, viennent les troubles sensitifs qui ne sont pas autant répandus entre les patients en comparaison avec les troubles neuropsychiatriques et les dysautonomies. Ils comportent

généralement plusieurs types de douleurs (dystoniques, musculaires et autres ...), en plus de fourmillement au niveau des membres dans certains cas.

2.4. Historique médical

2.4.1. Antécédents personnels

Afin d'établir un lien entre différentes pathologies et la maladie de Parkinson, nous avons analysé les différents antécédents médicaux de nos patients.

Sur nos 150 parkinsoniens, 87 seulement présentent des antécédents médicaux, un nombre assez important pour nous pousser à intégrer ce paramètre dans notre travail.

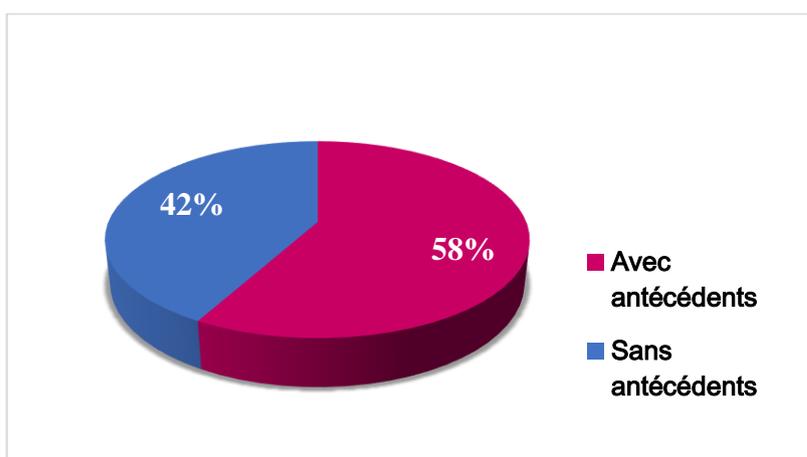


Figure 15. Répartition selon la présence d'antécédents médicaux personnels

Nb : Les patients peuvent toujours présenter une combinaison de pathologies donc chaque paramètre est analysé séparément sur un total de 150 patients.

Tableau 1. Répartition selon les antécédents personnels

Maladies	Effectif	Pourcentage
HTA	33	22,0%
Diabète	23	15,3%
Cardiopathies	18	12,0%
Troubles de la prostate	12	8,0%
Troubles thyroïdiens	8	5,3%
Troubles respiratoires	7	4,7%
Troubles digestifs	6	4,0%
AVC	5	3,3%
Arthroses	5	3,3%
Troubles cérébraux	4	2,7%

Traumatismes crâniens	4	2,7%
Troubles néphrologiques	3	2,0%
Myopathies	2	1,3%
Hémopathies	1	0,7%
Psychose	1	0,7%
Hyposmie	1	0,7%
Épilepsie	1	0,7%
Total	150	100%

Le tableau ci-dessus indique qu'une proportion importante de nos patients est atteint d'hypertension artérielle. Les résultats de la méta-analyse de Hou et *al.* (2018) confirment et élargissent les données déjà disponibles suggérant que l'hypertension préexistante peut être un facteur de risque pour la MP et peut avoir une implication dans le troubles moteurs de la maladie. Les patients souffrant d'hypertension présentent une diminution du débit sanguin cérébral au repos, ce qui peut entraîner une neurodégénérescence dopaminergique et des déficits moteurs subséquents. De plus, une tension artérielle élevée chronique provoque un dysfonctionnement de l'unité neurovasculaire hypertensive dans de multiples régions du cerveau, y compris les ganglions de base, ce qui peut entraîner une neurodégénérescence dopaminergique dans la SN. En fin, la réponse inflammatoire qui existe chez les patients hypertendus peut contribuer à la neuroinflammation et aux dommages connexes des neurones dopaminergiques dans la SN, conduisant à des déficits moteurs.

D'autre part, il a été proposé que le diabète pourrait initier la MP. Premièrement, les deux maladies impliquent une inflammation chronique systémique similaire. En outre, des études *in vitro* montrent également que l'insuline a un rôle potentiel dans la régulation de l'activité dopaminergique cérébrale. Enfin d'autres études ont suggéré que le diabète est associée à une altération cognitive ou posturale plus sévère chez les patients parkinsoniens, probablement à cause de certains mécanismes de neurodégénérescence non spécifiques à la maladie (Yue et *al.*, 2016).

En outre, un lien a été établi entre une variété de pathologies et la MP dans plusieurs études ; soit en augmentant le risque de l'atteinte (traumatismes crâniens (Torjesen, 2018) et AVC (Kim et Vemuganti, 2017)), soit en régressant l'état du patient (aggravation des symptômes dans le cas de l'hyperthyroïdie et les tremblements (Minár et Valkovič, 2014)) et contrairement à ce que l'on a attendu, la préexistence de problèmes cardiaques ou de troubles de la prostate ne semblent avoir une relation avec le Parkinson.

2.4.2. Antécédents familiaux

Nous avons retracé l'histoire familiale des patients ce qui nous a permis de les classer en deux groupes, selon la présence d'antécédents familiaux de MP, comme le montre le tableau 2 :

Tableau 2. Répartition des patients selon les antécédents familiaux

Antécédents familiaux	Effectif	Pourcentages
Avec	33	22%
Sans	117	78%
Total	150	100%

Le tableau ci-dessus montre que 22% de l'ensemble de notre population, possèdent au moins un membre de leur famille atteint de MP, soit 33 patients sur 150. 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.

Nos résultats se rapprochent de ceux de nombreux travaux réalisés dans les dernières décennies. Les études basées sur des séries cliniques ont signalé des fréquences allant jusqu'à 33% de cas avec la présence d'au moins un membre atteint de MP dans la famille. Cependant, ces études font l'objet de critiques méthodologiques par rapport à l'échantillon représenté dans la population générale, et l'exactitude du diagnostic concernant les ascendants et les collatéraux non examinés (**Defebvre et al., 2015**).

Afin de mieux cerner les formes familiales de Parkinson et sa transmission au cours des générations, nous avons pu établir des arbres généalogiques (voir annexe 2) pour les sujets ayant au moins un membre dans leur famille diagnostiqué par la MP.

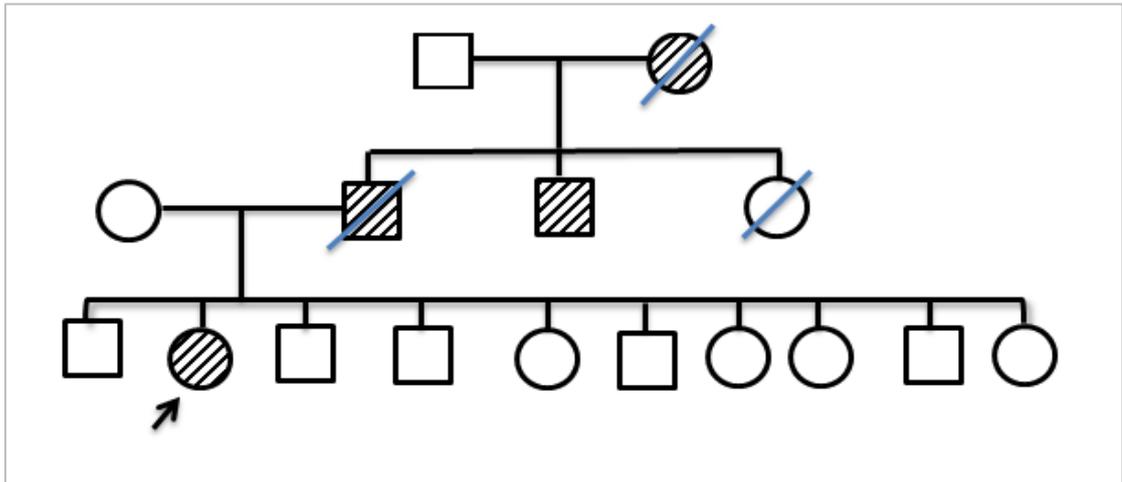
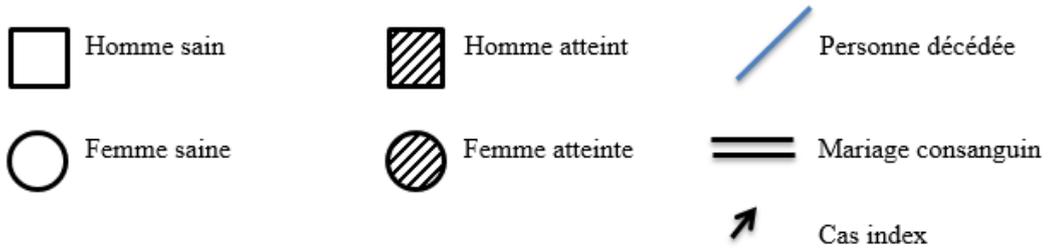


Figure 16. Arbre généalogique de la famille (A)

- ✓ La famille A est atteinte de la MP sur 3 générations à transmission probablement AD. La présence d'une seule copie du gène morbide est suffisante pour que la maladie s'exprime.

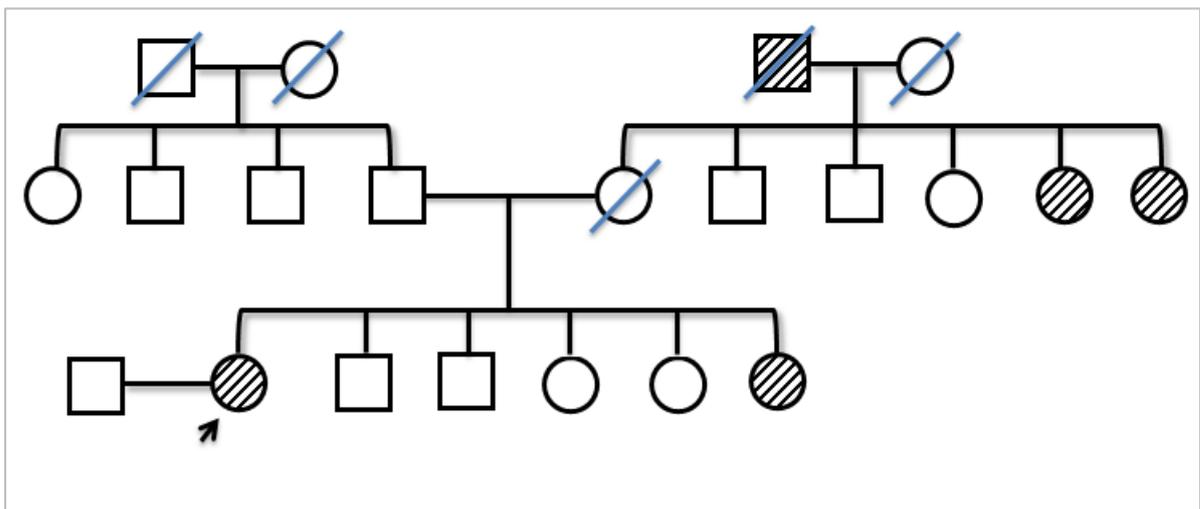


Figure 17. Arbre généalogique de la famille (B)

- ✓ La MP dans la famille B est transmise probablement selon un mode AD à pénétrance incomplète expliquant pourquoi les parents du cas indexe sont sains.

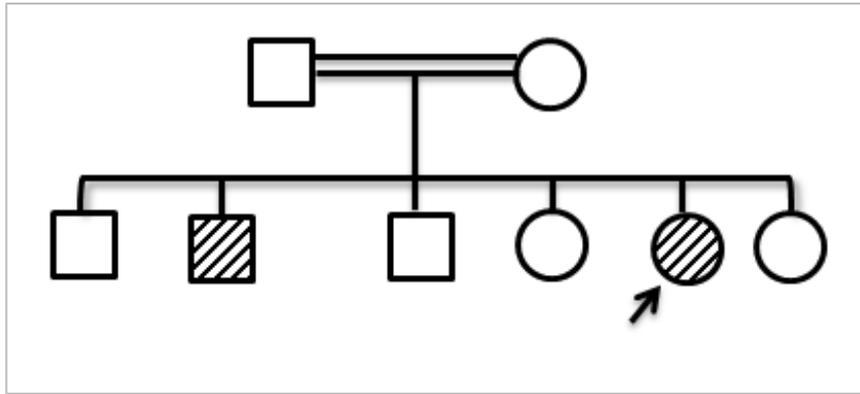


Figure 18. Arbre généalogique de la famille (C)

- ✓ Le cas indexe de la famille C est issu de deux parents consanguins portant chacun un allèle morbide, favorisant l'expression de la maladie selon un mode probablement AR chez les descendants.

2.5. Mode de vie

2.5.1. Milieu professionnel

Dans notre population de 150 parkinsoniens, nous avons compté seulement 35 travailleurs qu'on a répartis selon le domaine de la profession en six groupes : administration, enseignement, travaux manuels, commerce, agriculture et sécurité (voir figure 19).

La grande majorité de nos patients travailleurs, soit 31%, occupent des postes de travaux manuels (la maçonnerie et la cimenterie pour la plupart).

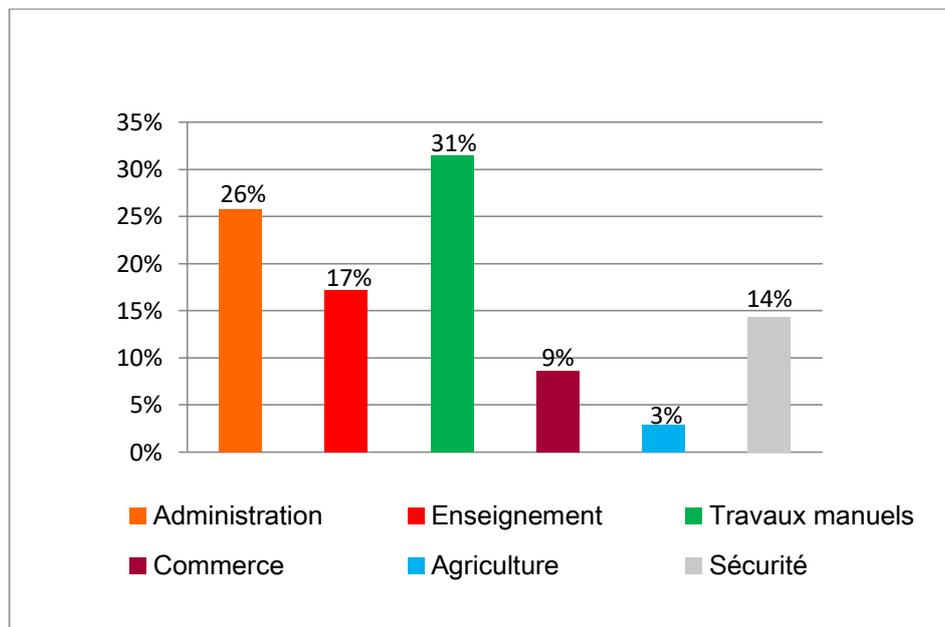


Figure 19. Répartition des patients travailleurs selon la profession

Nos résultats contredisent ceux des études antérieures réalisées au sein de populations agricoles ou rurales qui ont rapporté que la MP est une pathologie émergente chez les agriculteurs et les soudeurs. Cela revient au fait qu'ils sont exposés à certains facteurs environnementaux comme les pesticides et les métaux (**Chanson, 2013**). Seulement 3% des parkinsoniens de notre population travaillent dans l'agriculture, ce qui nous empêche de tirer une conclusion exacte. Il est important de prendre en considération que presque la totalité de nos patients habitent au niveau des villes de l'Est algérien et exerçant des métiers loin des toxines environnementales pouvant avoir une main dans l'apparition ou l'aggravation de la maladie.

2.5.2. Tabagisme

L'objectif de cette analyse était de comparer l'évolution de la maladie chez des patients fumeurs par rapport aux patients non-fumeurs. La grande majorité des patients ne fumaient pas ce qui nous laisse 13 patients exposés au tabac dont 2 patients sujets au tabagisme passif de leur entourage (Voir figure 20).

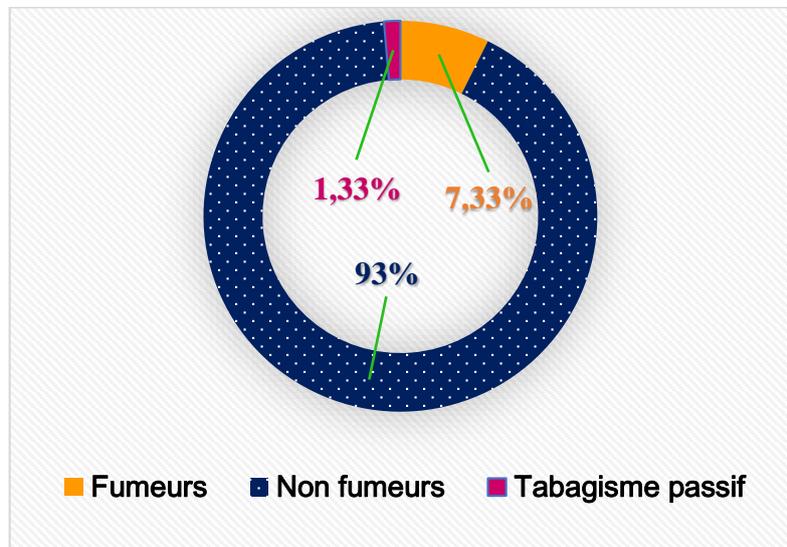


Figure 20. Répartition selon le statut tabagique

Nous avons pu compter 10 anciens fumeurs contre un seul nouveau fumeur. Quatre patients présentaient une bonne réponse au traitement avec une amélioration des symptômes moteurs arrivant jusqu'à 60% alors que d'autres étaient marqués par l'absence de l'un des symptômes moteurs, ce qui nous incite à mettre en question l'effet du tabac sur l'évolution de la maladie.

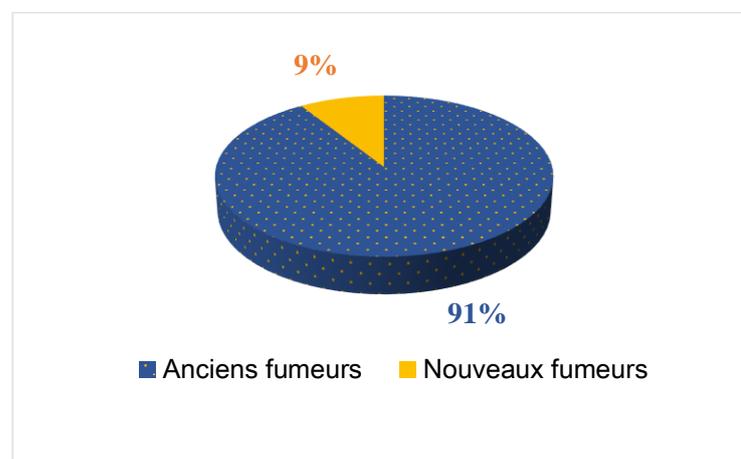


Figure 21. Répartition selon la durée du tabagisme

L'étude de Chen *et al.* (2010) indique que chez les anciens fumeurs, une tendance monotone à la baisse du risque de MP a été observée. Les analyses stratifiées ont indiqué que la durée du tabagisme était associée à un risque de MP plus faible dans les intensités fixes de tabagisme suggérant l'importance de la durée plutôt que de l'intensité dans la médiation de la relation de MP-tabagisme. Malgré les effets néfastes bien connus du tabagisme sur la santé, les études épidémiologiques constatent systématiquement un plus faible risque de maladie chez les fumeurs.

En outre, de nombreuses études suggèrent que la nicotine peut représenter un agent efficace ayant un potentiel de prévention et de soulagement de la MP. Cependant les données cliniques varient d'une personne à l'autre. Les différences entre les stades cliniques des patients, les méthodologies de recherche, et probablement les interactions gènes-environnement expliquent en partie la controverse concernant si le tabac est en réalité bon pour les patients parkinsoniens. Par contre, la nicotine provenant d'autres sources, comme le régime alimentaire, pourrait être une substance thérapeutique prometteuse pour la protection contre la MP (Ma *et al.*, 2017).

2.6. Traitement

La stratégie médicamenteuse antiparkinsonienne comporte deux types de médicaments : les médicaments dopaminergiques (lévodopa, agonistes dopaminergiques et inhibiteurs du catabolisme de la dopamine), et les médicaments non dopaminergiques y compris les anticholinergiques et d'autres médicaments agissant sur d'autres neurotransmetteurs (Defebvre *et al.*, 2015).

Selon les médicaments pris par nos patients, notre population parkinsonienne a été classée en cinq catégories ; ceux suivant une dopa-thérapie, ceux traités par des anticholinergiques, par des agonistes dopaminergiques, ceux pratiquant une rééducation fonctionnelle et des patients sans traitements, comme l'indique la figure suivante.

Nb : Certains sujets peuvent être traités par une combinaison de médicaments, et comme nous avons analysé chaque type de médicament à part, les pourcentages ne sont pas additifs.

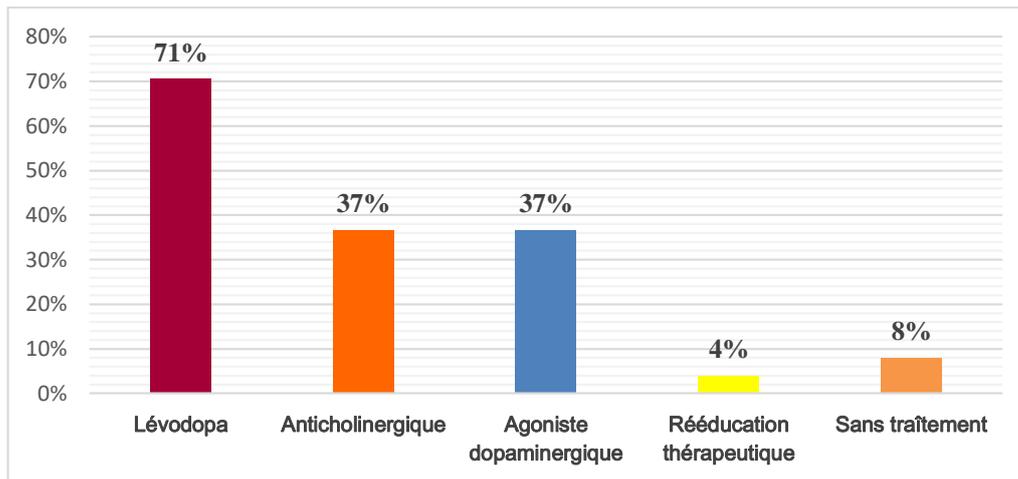


Figure 22. Répartition selon le traitement

La majorité des patients, soit 71%, sont sous L-Dopa qui est depuis plusieurs années la thérapie médicamenteuse modèle pour compenser le déficit en dopamine et reste le médicament principal utilisé pour réduire l'intensité des symptômes et améliorer l'état des sujets parkinsoniens (Bibi, 2015; Oertel, 2017).

Ensuite, les agonistes dopaminergiques et les anticholinergiques sont utilisés à la même fréquence au sein de notre population (37%) : les agonistes dopaminergiques ont pour rôle de stimuler les récepteurs dopaminergiques directement, car ce sont des analogues structuraux de la dopamine et leurs effets biologiques et cliniques sont similaires à ceux de la lévodopa, mais leurs effets indésirables sont plus sévères. Concernant les anticholinergiques, ce sont des inhibiteurs des récepteurs muscariniques périphériques et centraux (Defebvre et al., 2015).

À la fin, nous trouvons les deux catégories minoritaires des patients sans traitement qui représentent 8%, et ceux suivant une rééducation fonctionnelle afin d'améliorer leur état postural et leur autonomie motrice représentant 4% de la population.

Ces résultats convergent avec ceux d'une étude récente qui indique que, pour la majorité des patients, la prise de la lévodopa est indispensable afin d'atténuer les symptômes moteurs au cours de l'évolution de la maladie. De plus, la crainte de la survenue des effets indésirables à long terme des autres médicaments comme les agonistes dopaminergiques, incite les cliniciens à pencher vers la L-Dopa ce qui fait d'elle le traitement antiparkinsonien initial principal (Jodoin, 2012).

2.7. Évolution de la maladie après traitement

Nb : Les données concernant ce paramètre sont rapportées uniquement chez 56 patients.

Nous avons consacré cette partie pour l'analyse de l'évolution de l'état des patients après le traitement médicamenteux. La réponse à la lévodopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson est complexe. Comme le montre la figure 23, la grande majorité des patients présente une amélioration, une stabilisation est observée chez 23% des cas et enfin une aggravation ou une évolution instable de la maladie sont observées plus rarement (voir figure 23).

L'amélioration est généralement observée au niveau des symptômes moteurs, nous avons même noté quelques cas dont ces signes ont complètement disparu. D'autre part cette amélioration peut se traduire par une stabilisation c'est-à-dire un freinage du développement des symptômes moteurs.

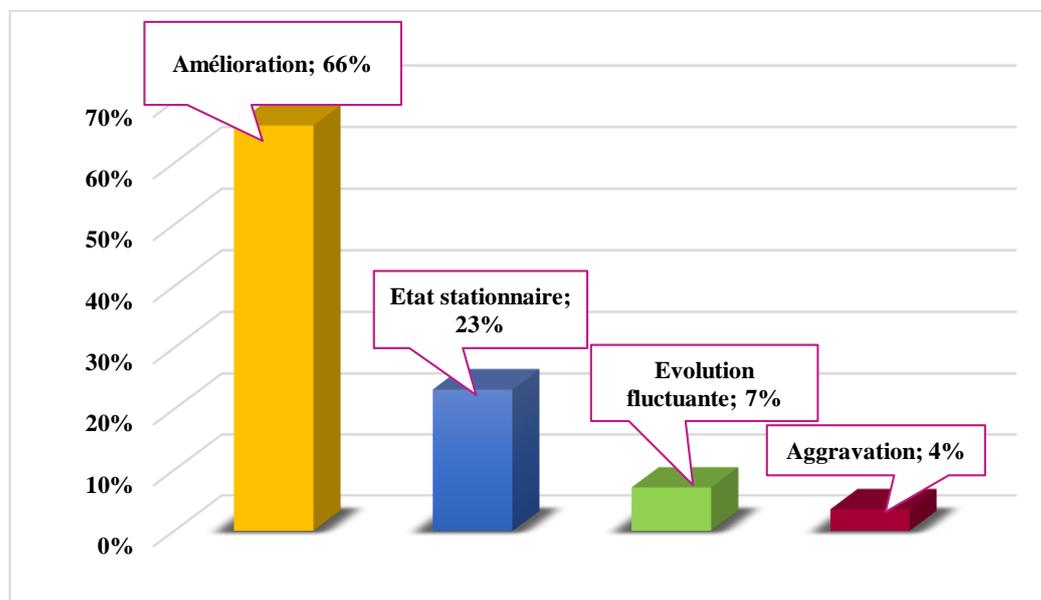


Figure 23. Répartition selon la progression de la maladie après traitement

La lévodopa est toujours le médicament le plus efficace disponible. Le large éventail de possibilités permet un choix sélectif si une livraison rapide est nécessaire (par exemple, le matin) ou des effets à long terme sont souhaités (par exemple, pendant la nuit). Cependant, les patients traités avec la lévodopa ont tendance à développer des complications motrices après 4-6 ans (**Pedrosa et Timmermann, 2013**).

En fait, certains de nos patients se plaignent de dyskinésie ou de fluctuations motrices du type ON/OFF. Ce dernier phénomène s'agit d'une alternance entre deux phases : la phase ON où le patient est pris en charge par le médicament et la phase OFF ou de blocage où l'effet du

médicament disparaît et les signes moteurs réapparaissent. La fonction motrice du patient est un produit de la production endogène de dopamine et des réponses de courte et de longue durée. Les fluctuations résultent de l'interaction de ces réponses modifiées superposées à la variation motrice diurne qui est dû au traitement précoce et de longue durée à la lévodopa (**Nutt et Holford, 2004; Pedrosa et Timmermann, 2013**).

La proportion de patients dont l'état ayant régressé présentent une intolérance à la lévodopa ce qui peut indiquer un parkinsonisme atypique (en s'appuyant sur l'incidence faible de ces cas dans notre population et sur les résultats de Vasta et *al.* en 2017).

Bien que la lévodopa est considérée comme le médicament le plus efficace, la prise de conscience des risques à long terme possibles a conduit à des schémas plus sophistiqués avec des options thérapeutiques telles que les thérapies par perfusion ou la SCP (**Pedrosa et Timmermann, 2013**) ainsi que le domaine de thérapie cellulaire et génique qui restent toujours très prometteurs.

Conclusion et perspectives

La maladie de parkinson est l'une des maladies neurodégénératives multifactorielle les plus répandue dans le monde, dont les causes et l'étiologie reste encore méconnues pour les cas sporadiques jusqu'à l'heure actuelle.

Notre étude statistique descriptive effectuée sur 150 patients indique que l'âge de début moyen de notre population est d'environ 56 ans, avec une légère prédominance masculine, et dans la majorité des cas, la maladie se manifeste par la survenue des tremblements avec une fréquence de 71%.

La MP est caractérisée par un ensemble de signes moteurs dont les troubles akinétiques sont les plus répandus au sein de notre population, et de signes non moteurs représentés le plus souvent par des troubles neuropsychiatriques. Parmi les 150 parkinsoniens de notre étude, 87 présentent des antécédents personnels de maladies dont les plus retrouvées sont : l'hypertension artérielle, le diabète et les cardiopathies. Concernant les antécédents familiaux, 52 patients possèdent au moins un membre de leurs familles présentant une atteinte similaire, dont 33 seulement avec un diagnostic confirmé.

Afin de souligner l'impact du facteur environnemental, nous avons analysé le mode de vie de nos patients. Sur le plan professions, les travailleurs représentent une petite minorité dont la plupart occupent des travaux manuels. D'autre part, concernant le tabagisme, la grande majorité d'entre eux ne fument pas, et parmi les 13 patients exposés au tabac, quatre ont démontré une amélioration franche, ce qui met en question l'impact du tabac sur l'évolution de la maladie.

Jusqu'à ce jour, il n'existe pas de traitement curatif pour le Parkinson, mais des stratégies médicamenteuses ont été mises au point et la dopa-thérapie représente le traitement le plus efficace pour la majorité de nos patients. Malgré la complexité de la réponse au traitement, nous avons pu observer que parmi les 56 patients qu'on a pu recueillir leurs données sur la réponse au traitement, la plupart présentent une amélioration surtout au niveau des signes moteurs.

Malgré l'importance des informations qu'on a pu recueillir, l'absence des données du diagnostic génétique nous empêche d'aller plus loin dans nos constatations. Afin de mieux comprendre la pathogénèse de la MP, une étude génétique moléculaire est nécessaire dans le but d'analyser les gènes et d'identifier les différentes mutations pouvant avoir un rôle dans l'apparition de la maladie.

Bibliographie

Références bibliographiques

1. Afzal, R. (2017). The Genetics and Molecular Biology of Parkinson's disease.
2. Agrawal, M., et Biswas, A. (2015). Molecular diagnostics of neurodegenerative disorders. *Front. Mol. Biosci.* 2.
3. Alcalay, R.N., Waters, C., B, A., et Glickman, J.L. (2010). Genetic Insights into Early-onset Parkinson's Disease. *US Neurol.* 06, 41.
4. Alvarez-Castelao, B., et *al.* (2012). Reduced protein stability of human DJ-1/PARK7 L166P, linked to autosomal recessive Parkinson disease, is due to direct endoproteolytic cleavage by the proteasome. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Res.* 1823, 524–533.
5. Ascherio, A., et Schwarzschild, M.A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol* 15, 1257–1272.
6. Azulay, J.-P., Witjas, T., et Eusebio, A. (2017). Les signes non moteurs de la maladie de Parkinson. *Presse Médicale* 46, 195–201.
7. Baradaran, N., et *al.* (2013). Parkinson's Disease Rigidity: Relation to Brain Connectivity and Motor Performance. *Front. Neurol.* 4.
8. Baumann, C.R. (2012). Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. *Parkinsonism Relat. Disord.* 18 Suppl 1, S90-92.
9. Beghdadli, B., et *al.* (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* 77, 21–26.
10. Benhammou, S., et Benyoucef, D. (2014). Détermination de l'efficacité du traitement antiparkinsonien au service de neurologie médicale. Université Abou Bekr Belkaïd Faculté de médecine Dr. B. Benzardjeb - Tlemcen.
11. Bibi, C. (2015). Maladie de Parkinson et thérapies innovantes : perspectives d'avenir ? 120.
12. Bonnet AM, Czernecki V. (2013). Les symptômes non moteurs dans la maladie de Parkinson : cognition et comportement. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* ; 11(3) :295-304 doi :10.1684/pnv.2013.0423
13. Bourdenx, M. (2015). Approche multifactorielle de la dégénérescence parkinsonienne. Université de Bordeaux.
14. Brefel-Courbon, C., et Ory-Magne, F. (2010). La douleur dans la maladie de Parkinson. *Neurologie.Com* 2, 31–33.
15. Brice, A. (2007). Génétique de la maladie de Parkinson : intérêt pour la pratique clinique. *Lett. Neurol.* 11, 135–137.
16. Chanson, C. (2013). Les maladies professionnelles hors tableaux : étude épidémiologique rétrospective (2005-2011) auprès des comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) lorrains. Université de Lorraine faculté de médecine de Nancy.
17. Chartier-Harlin et al., M.-C. (2004). α -synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *The Lancet* 364, 1167–1169.
18. Chen, H., et *al.* (2010). Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease. *Neurology* 74, 878–884.
19. Chinnery, P.F. (2013). One complex world of mitochondrial parkinsonism. *Brain* 136, 2336.

20. Conedera, S., et *al.* (2016). *FBXO7* mutations in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Neurobiol. Aging* 40, 192.e1-192.e5.
21. Corti, O., Lesage, S., et Brice, A. (2011). What Genetics Tells us About the Causes and Mechanisms of Parkinson's Disease.
22. Coune, P.G., Schneider, B.L., et Aebischer, P. (2012). *Parkinson's Disease: Gene Therapies*. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2.
23. Defebvre, L., Vérin, M., et Fumat, C. (2015). *La maladie de Parkinson* (Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson).
24. DeMaagd, G., et Philip, A. (2015). Parkinson's Disease and Its Management. *Pharm. Ther.* 40, 504–532.
25. Deng, H., Wu, Y., et Jankovic, J. (2015). The *EIF4G1* gene and Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 132, 73–78.
26. Deutschländer, A., Ross, O.A., et Wszolek, Z.K. (2017). *VPS35-Related Parkinson Disease* (University of Washington, Seattle).
27. Estrada-Cuzcano, A., et *al.* (2017). Loss-of-function mutations in the *ATP13A2/PARK9* gene cause complicated hereditary spastic paraplegia (SPG78). *Brain* 140,55 287–305.
28. Fardell, C., et *al.* (2011). *S100B* polymorphisms are associated with age of onset of Parkinson's disease. *BMC Med. Genet.* 19.
29. Gams Mass et al., D. (2018). Epidemiology of Parkinson's disease in Africa: Challenges and opportunities. *Abstr. Park. Relat. Disord.*
30. Gateff, D. (2009). Les thérapies cellulaires dans le cadre de la maladie de Parkinson: Vers une nouvelle ère thérapeutique ? Université Henri Poincaré - Nancy 1 Faculté de pharmacie.
31. Goetz, C.G. (2011). The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 1.
32. Goldstein, D.S. (2014). Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Compr. Physiol.* 4, 805–826.
33. Gómez-Garre, P., et *al.* (2014). Systematic mutational analysis of *FBXO7* in a Parkinson's disease population from southern Spain. *Neurobiol. Aging* 35, 727.e5-7.
34. Greenamyre, J.T., Betarbet, R., et Sherer, T.B. (2003). The rotenone model of Parkinson's disease: genes, environment and mitochondria. *Parkinsonism Relat. Disord.* 9, 59–64.
35. Hattori, N., Saiki, S., et Imai, Y. (2014). Regulation by mitophagy. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 53, 147–150.
36. Healy et al., D.G. (2008). Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of *LRRK2*-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol* 7, 583–590.
37. Hopes, L. (2013). Etude de l'influence du sexe dans la maladie de Parkinson : de l'épidémiologie à l'expression génique. Université de Lille 2 Droit et santé.
38. Hou, L., et *al.* (2018). Hypertension and Diagnosis of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front. Neurol.* 9.
39. Hu, Q., et Wang, G. (2016). Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Transl. Neurodegener.* 5.
40. Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 79, 368–376.

41. Jodoin, N. (2012). Le traitement de la maladie de Parkinson : pour ne pas rester figé ! *Med. Qué.* 47, 39–44.
42. Kachroo, S. (2017). Parkinson's Disease and Mitochondrial Gene Expression. *Viol. Immunol. J.* Volume 1.
43. Kauther, K.M., Höft, C., Rissling, I., Oertel, W.H., et Möller, J.C. (2011). The PLA2G6 gene in early-onset Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 26, 2415–2417.
44. Kim, H.-J., et al. (2014). N-Terminal Truncated UCH-L1 Prevents Parkinson's Disease Associated Damage. *PLoS ONE* 9.
45. Kim, J., Inoue, K., Ishii, J., et al. (2007). A microRNA feedback circuit in midbrain dopamine neurons. *Science* 317, 1220–1224.
46. Kim, T., et Vemuganti, R. (2017). Mechanisms of Parkinson's disease-related proteins in mediating secondary brain damage after cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 37, 1910–1926.
47. Klein, C., et Westenberger, A. (2012). Genetics of Parkinson's Disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2.
48. Kordower, J.H. (2015). Gene Therapy for Parkinson's Disease: Still a Hot Topic? *Neuropsychopharmacology* 40, 255–256.
49. Langston, J.W. (1985). MPTP and parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 8, 79–83.
50. Lee, P.-C., et al. (2018). Smoking and Parkinson disease: Evidence for gene-by-smoking interactions. *Neurology* 90, e583–e592.
51. Lesage S., Brice A. (2010). Bases moléculaires de la maladie de Parkinson. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-001-A-45.
52. Li, J.-Q., Tan, L., et Yu, J.-T. (2014). The role of the LRRK2 gene in Parkinsonism. *Mol. Neurodegener.* 9.
53. Lill CM, (2016). Genetics of Parkinson's disease, *Molecular and Cellular Probes.* doi: 10.1016/j.mcp.2016.11.001.
54. Liu, Y., et al. (2015). Association between ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 S18Y variant and risk of Parkinson's disease : the impact of ethnicity and onset age. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 36, 179–188.
55. Lovrečić, L., Maver, A., Zadel, M., et Peterlin. B (2013). The role of epigenetics in Neurodegenerative diseases. *INTECH open science/ open minds.* Vol 14, 345-359
56. Ma, C., Liu, Y., Neumann, S., et Gao, X. (2017). Nicotine from cigarette smoking and diet and Parkinson disease: a review. *Transl. Neurodegener.* 6.
57. Maraganore, D.M., et al. (2004). UCHL1 is a Parkinson's disease susceptibility gene. *Ann. Neurol.* 55, 512–521.
58. Massano, J., et Bhatia, K.P. (2012). Clinical Approach to Parkinson's Disease: Features, Diagnosis, and Principles of Management. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2.
59. Minár, M., et Valkovič, P. (2014). Thyroid-Induced Worsening of Parkinsonian Tremor Resistant to Drugs and Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation. *Case Rep. Neurol. Med.* 2014.
60. Mohan, M., et Mellick, G.D. (2017). Role of the VPS35 D620N mutation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 36, 10–18.

61. Monte, D.A.D. (2003). The environment and Parkinson's disease: is the nigrostriatal system preferentially targeted by neurotoxins? *Lancet Neurol.* 2, 531–538.
62. Mosconi, T., et Graham, V. (2017). *Neuroscience for Rehabilitation*. McGraw Hill professional.
63. Moisan F, Elbaz A. (2011). Maladie de Parkinson et exposition aux pesticides. *Environ Risque Sante* 2011 ; 10 : 372-84. doi : 10.1684/ers.2011.0482
64. Moustafa, A.A., et *al.* (2016). Motor symptoms in Parkinson's disease : A unified framework. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 68, 727–740.
65. Mutez, E., Chartier-Harlin, M.-C., et Destée, A. (2013). Génétique de la maladie de Parkinson. *Prat. Neurol.* 4, 3–10.
66. Nutt, J.G., et Holford, N.H.G. (2004). The response to levodopa in parkinson's disease: Imposing pharmacological law and order. *Ann. Neurol.* 39, 561–573.
67. Nuytemans, K., Theuns, J., Cruts, M., et Van Broeckhoven, C. (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.
68. Oertel, W.H. (2017). Recent advances in treating Parkinson's disease. *F1000Research* 6.
69. Okubadejo et al. (2006). Parkinson's Disease in Africa: A Systematic Review of Epidemiologic and Genetic Studies. *Mov. Disord.* 21, 2150–2156.
70. Olszewska, D.A., McCarthy, A., et Lynch, T. (2016). Commentary: Parkinson's Disease Genes VPS35 and EIF4G1 Interact Genetically and Converge on α -Synuclein. *Front. Neurosci.* 10.
71. Orou Segou, G.S.I.I. (2016). Approche de la thérapie cellulaire : Cas de la maladie de parkinson Revue de la littérature. Université mohamed V-Rabat Faculté de médecine et de pharmacie-Rabat.
72. Park, J.-S., Blair, N.F., et Sue, C.M. (2015). The role of ATP13A2 in Parkinson's disease: Clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 30, 770–779.
73. Pedrosa, D.J., et Timmermann, L. (2013). Review: management of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 9, 321–340.
74. Pickrell, A.M., et Youle, R.J. (2015). The Roles of PINK1, Parkin and Mitochondrial Fidelity in Parkinson's Disease. *Neuron* 85, 257–273.
75. Pit, A. (2017). Les Mécanismes moléculaires à l'origine de la neurodégénérescence dans la maladie de Parkinson (Suite).
76. Ragland, M., Hutter, C., Zabetian, C., et Edwards, K. (2009). Association between the ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 gene (UCHL1) S18Y variant and Parkinson's Disease: a HuGE review and meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 170, 1344–1357.
77. Rana, A.Q., et Saleh, M. (2016). Relationship between resting and action tremors in Parkinson's disease. *J. Neurosci. Rural Pract.* 7, 232–237.
78. Randle, S., et Laman, H. (2013). The Role of the Protein FBXO7 in Parkinsonism.
79. Randle, S., et Laman, H. (2017). Structure and Function of Fbxo7/PARK15 in Parkinson's Disease.
80. Reeve, A., Simcox, E., et Turnbull, D. (2014). Ageing and Parkinson's disease: Why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing Res. Rev.* 14, 19–30.
81. Ross, O.A., Braithwaite, A.T., et Farrer, M.J. (2008). Chapter 2 - Genetics of Parkinson's Disease. In *Parkinson's Disease*, (San Diego : Academic Press), pp. 9–33.

82. Sammler, E., Chughtai, K., Trost, M., Pedrioli, P., et Alessi, D. (2014). Role of FBXO7 in hereditary parkinsonism. *The Lancet* 383, S92.
83. Shadrina, M.I., Slominsky, P.A., et Limborska, S.A. (2010). Chapter 6 - Molecular Mechanisms of Pathogenesis of Parkinson's Disease. In *International Review of Cell and Molecular Biology*, K.W. Jeon, ed. (Academic Press), pp. 229–266.
84. Siuda, J., et al. (2014). Early-onset Parkinson's disease due to PINK1 p.Q456X mutation - clinical and functional study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 20, 1274.
85. Steece-Collier, K., Maries, E., et Kordower, J.H. (2002). Etiology of Parkinson's disease: Genetics and environment revisited. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 99, 13972–13974.
86. Thanvi, B., Munshi, S., Vijaykumar, N., et Lo, T. (2003). Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. *Postgrad. Med. J.* 79, 561–565.
87. Torjesen, I. (2018). Single mild concussion increases risk of Parkinson's disease, study suggests. *BMJ* k1697.
88. Trempe, J.-F., et A Fon, E. (2013). Structure and Function of Parkin, PINK1, and DJ-1, the Three Musketeers of Neuroprotection. *Front. Neurol.* 4, 38.
89. Tysnes, O.B., et Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol. Preclin. Neurol. Stud.*
90. Uitti, R.J., Baba, Y., Wszolek, Z.K., et Putzke, D.J. (2005). Defining the Parkinson's disease phenotype: initial symptoms and baseline characteristics in a clinical cohort. *Parkinsonism Relat. Disord.* 11, 139–145.
91. Vasta, R., et al. (2017). Side effects induced by the acute levodopa challenge in Parkinson's Disease and atypical parkinsonisms. *PLoS ONE* 12.
92. Venda, L.L., Cragg, S.J., Buchman, V.L., et Wade-Martins, R. (2010). α -Synuclein and dopamine at the crossroads of Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 33, 559–568.
93. Vilariño-Güell, C., et al. (2011). VPS35 mutations in Parkinson disease. *Am. J. Hum. Genet.* 89, 162–167.
94. Villacé, P., Mella, R.M., et Kortazar, D. (2017). Mitochondria in the context of Parkinson's disease. *Neural Regen. Res.* 12, 214–215.
95. West, A.B., Gray, M., et Standaert, D.G. (2013). Chapter 117 - Basal Ganglia Disorders. In *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics (Sixth Edition)*, (Oxford: Academic Press), pp. 1–39.
96. Wider, C., K Wszolek, Z., Ghika, J., Bogousslavsky, J., et Vingerhoets, F. (2004). Génétique et maladie de Parkinson.
97. Wider, C., et al (2010). Implications cliniques de la découverte de gènes dans la maladie de Parkinson et le parkinsonisme. - PubMed - NCBI.
98. Yang, X., et Xu, Y. (2014). Mutations in the ATP13A2 Gene and Parkinsonism: A Preliminary Review.
99. Yasuda, T., Nakata, Y., et Mochizuki, H. (2012). α -Synuclein and Neuronal Cell Death.
100. Yasuhara, T., Kameda, M., Sasaki, T., Tajiri, N., et Date, I. (2017). Cell Therapy for Parkinson's Disease. *Cell Transplant.* 26, 1551–1559.
101. Yue, X., Li, H., Yan, H., Zhang, P., Chang, L., et Li, T. (2016). Risk of Parkinson Disease in Diabetes Mellitus: An Updated Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies. *Medicine (Baltimore)* 95.

Références électroniques

102. Annals of Indian Academy of Neurology (2011). Sleep disorders in Parkinson's disease: Diagnosis and management <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3152169/>
103. National Institute of Health database (2018a). Genetics Home Reference: PINK1 gene. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PINK1>
104. National Institute of Health database (2018b). Genetics Home Reference: PARK7 gene. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PARK7>
105. NCBI (2018). PARK7 Parkinsonism associated deglycase [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/11315>
106. Orphanet : Maladie de Parkinson à début précoce. (2018). RESERVES, I.U.--T.D. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=2828
107. PubMed Health (2015). Parkinson's: Overview. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0076679/>

Annexes

Annexe 1. Tableau récapitulatif des gènes impliqués dans la MP selon Mutez et *al.*, (2013) et Defebvre et *al.*, (2015).

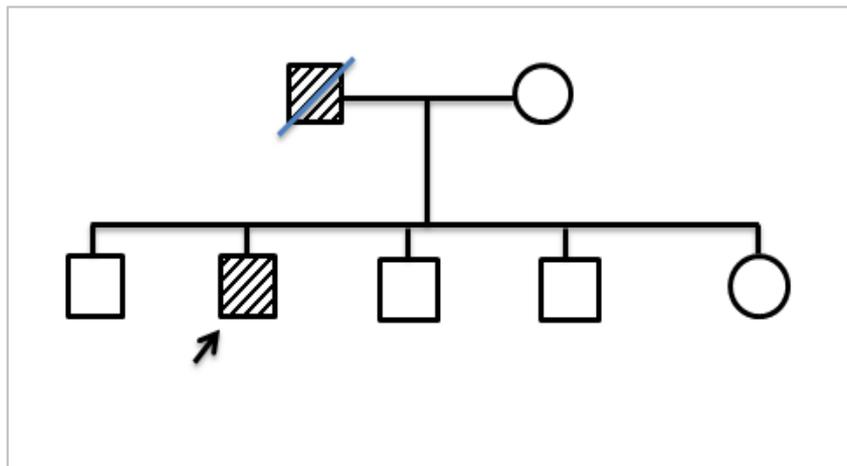
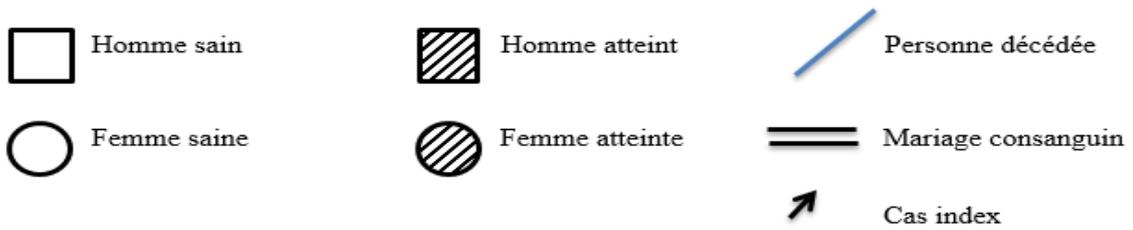
AD : autosomique dominant, **AR** : autosomique récessif, **Suscept** : gène de susceptibilité, **?**: gène / mutation / locus non confirmé.

Forme	Gène	Locus	Mode de transmission	Mutations
Park1	<i>SNCA</i>	4q22.1	AD	p.A30P, p.E46K, p.A53T
Park2	<i>PRKN</i>	6q26	AR	>100 mutations ponctuelles et réarrangements d'exons
Park3	<i>SPR</i> ?	2p13	AD	?
Park4	<i>SNCA</i>	4q22.1	AD	Duplications et triplications
Park5	<i>UCHL-1</i>	4p13	AD	p.I93M
Park6	<i>PINK1</i>	1p36.12	AR	>70 mutations majoritairement non-sens et faux-sens
Park7	<i>DJ-1</i>	1p36.23	AR	> 25 mutations majoritairement faux-sens
Park8	<i>LRRK2</i>	12p12	AD	> 100 mutations, p.G2019S est la plus fréquente
Park9	<i>ATP13A2</i>	1p36.13	AR	> 10 mutations ponctuelles
Park10	<i>UPS24</i> ?	1p32	?	?
Park11	<i>GIGYF2</i> ?	2q37.1	AD	Mutations ponctuelles
Park12	?	Xq21-q25	Suscept	?
Park13	<i>OMI/HTRA2</i>	2p13.1	AD ?	?
Park14	<i>PLA2G6</i>	22q13.1	AR	Mutations ponctuelles
Park15	<i>FBXO7</i>	22q12.3	AR	Mutations ponctuelles
Park16	?	1q32	Suscept	?
Park17	<i>VPS35</i>	16q11.2	AD	Mutations ponctuelles
Park18	<i>EIF4G1</i>	3q27.1	AD	Mutations ponctuelles
/	<i>ATXN2</i>	12q24.12	AD	Expansion des triplets CAG

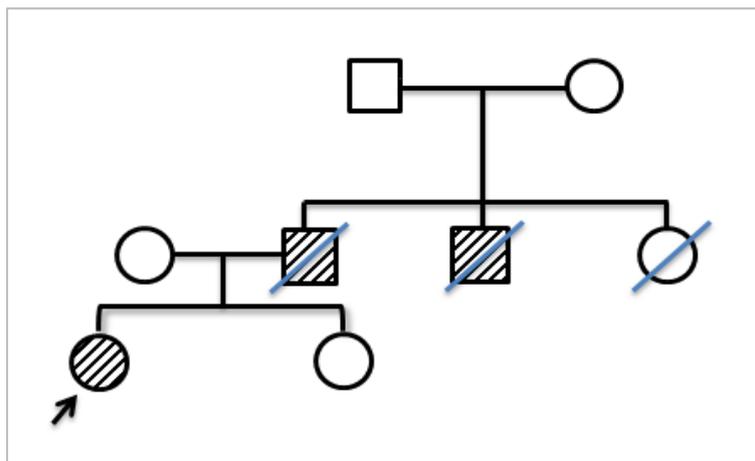
Annexes

/	<i>ATXN3</i>	14q32.12	AD	Expansion des triplets CAG
/	<i>MAPT</i>	17q21.31	AD	Mutations ponctuelles
/	<i>GBA</i>	1q22	Suscept	Mutations ponctuelles
/	<i>POLG</i>	15q26.1	?	Mutations ponctuelles

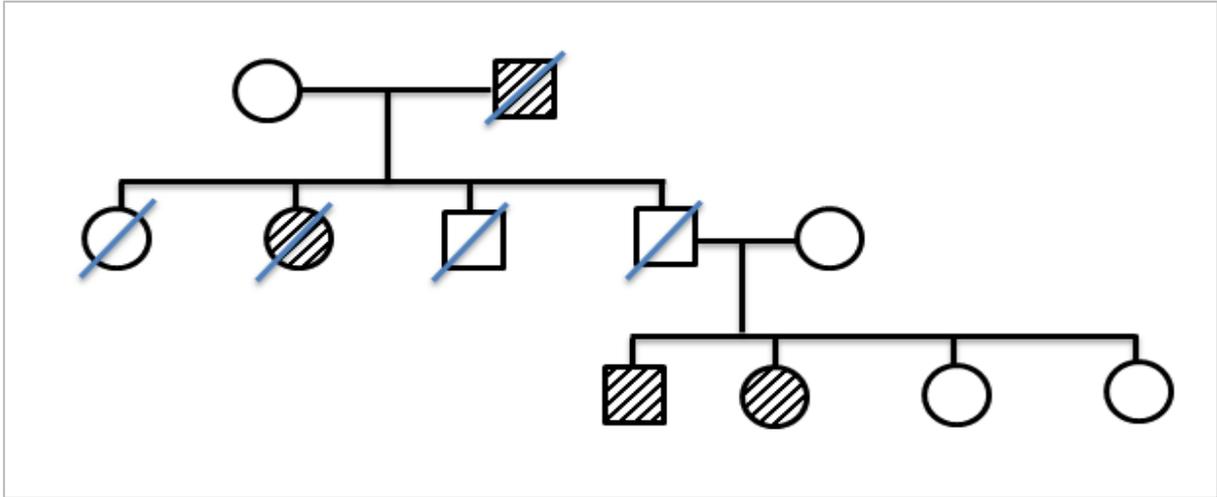
Annexe 2. Arbres généalogiques représentant certains cas de Parkinson familial au sein de notre population.



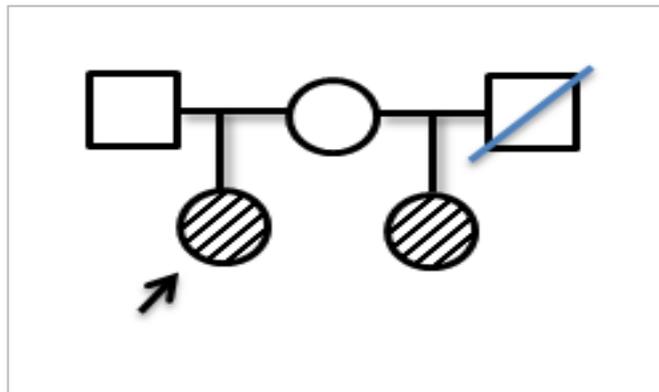
Arbre généalogique de la famille (D) à transmission probablement AD



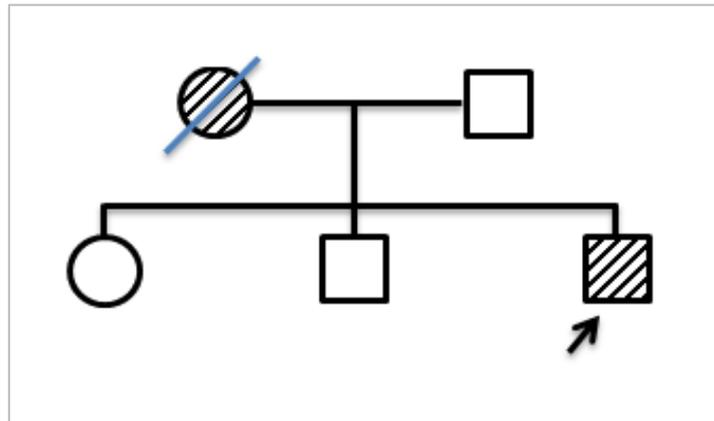
Arbre généalogique de la famille (E) à transmission probablement AD (pénétrance incomplète)



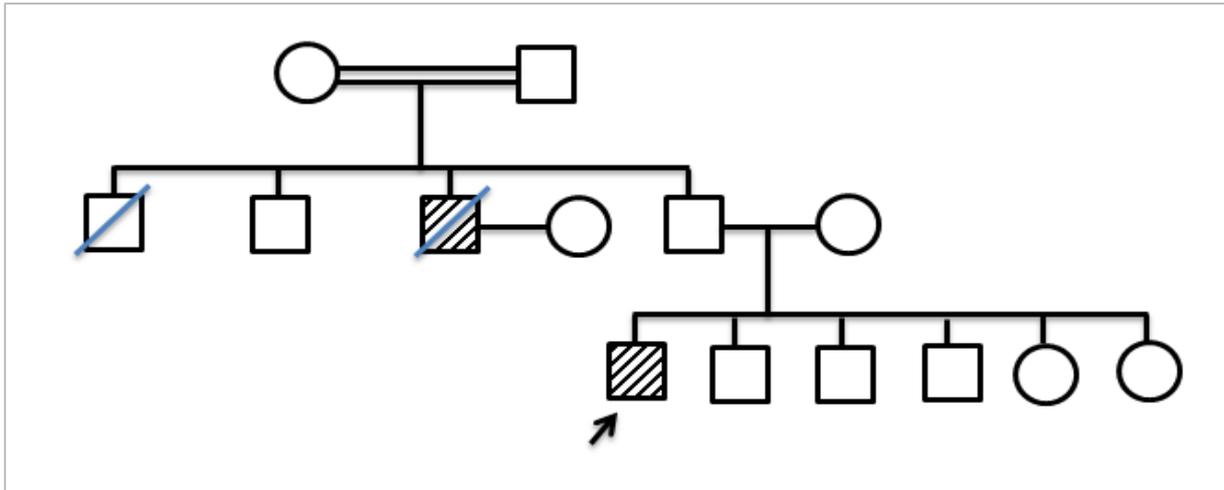
Arbre généalogique de la famille (F) à transmission probablement AD (pénétrance incomplète)



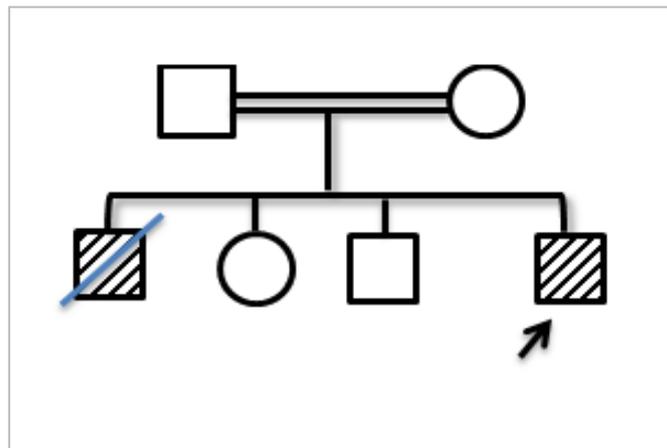
Arbre généalogique de la famille (G) à transmission probablement AD (pénétrance incomplète)



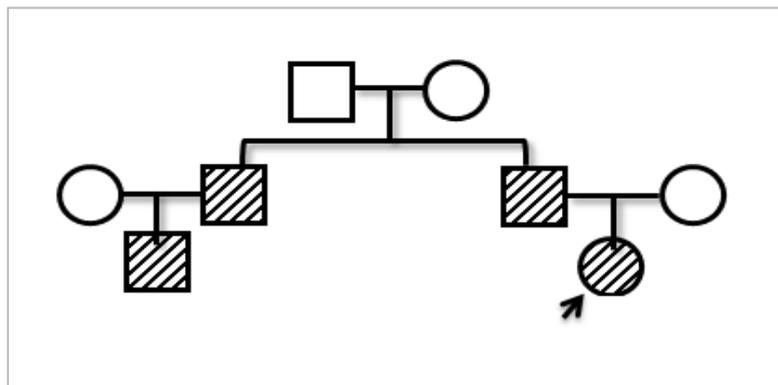
Arbre généalogique de la famille (H) à transmission probablement AD



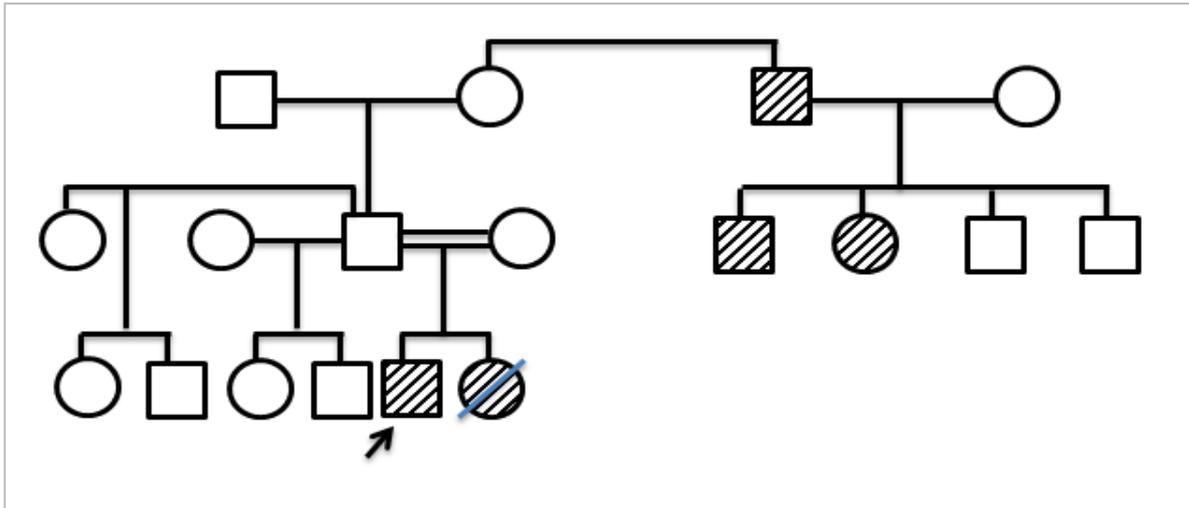
Arbre généalogique de la famille (I) à transmission probablement AD (pénétrance incomplète)



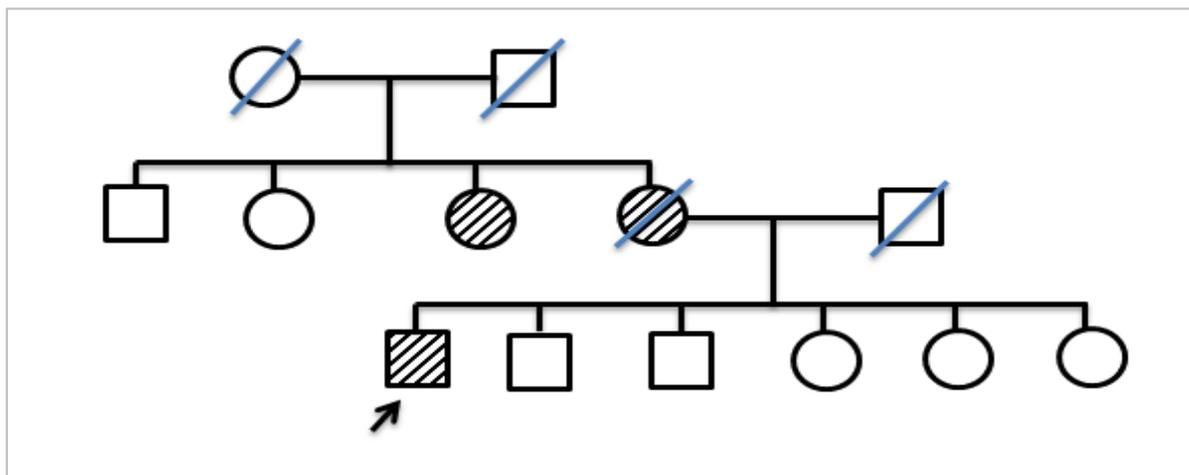
Arbre généalogique de la famille (J) à transmission probablement AR



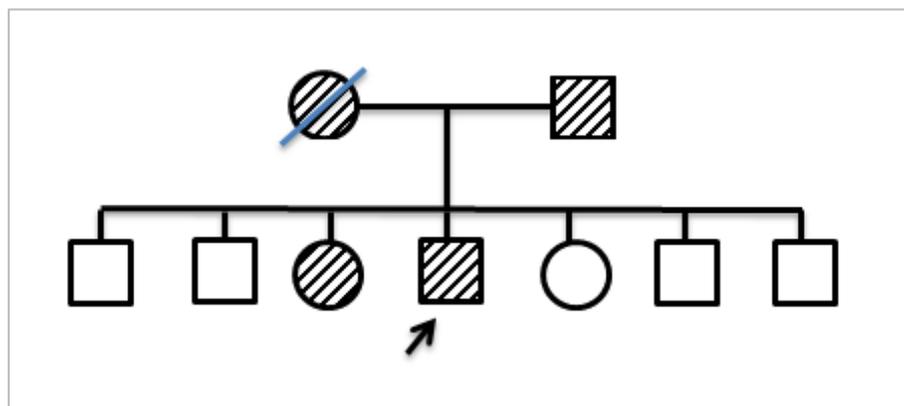
Arbre généalogique de la famille (K) à transmission probablement AD (pénétrance incomplète)



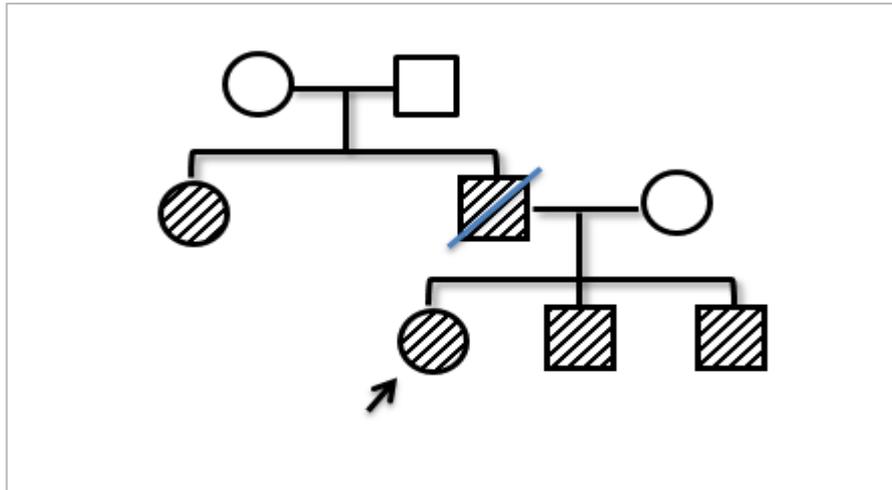
Arbre généalogique de la famille (L) à transmission probablement AD (pénétrance incomplète)



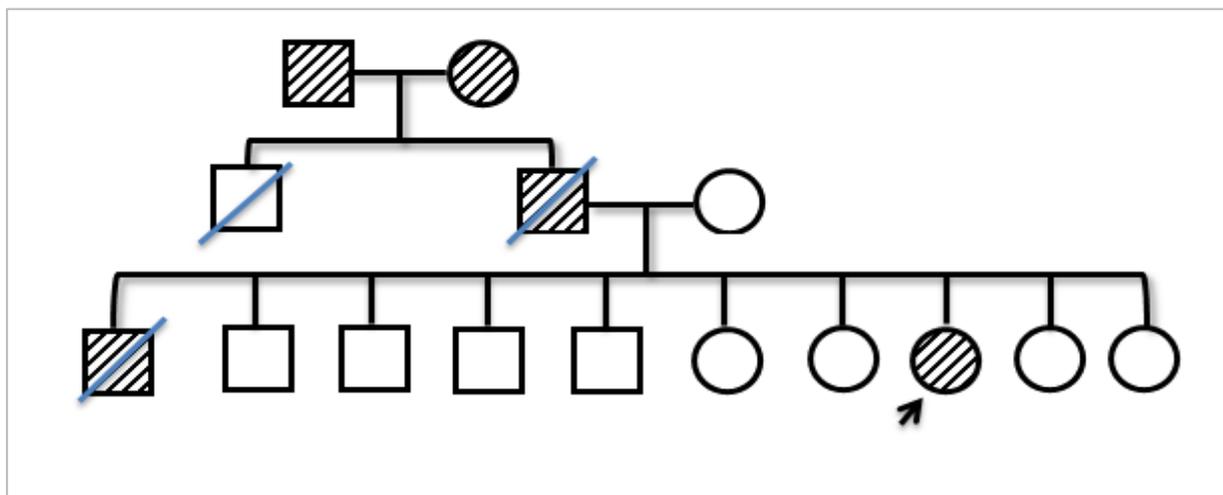
Arbre généalogique de la famille (M) à transmission probablement AD



Arbre généalogique de la famille (N) à transmission probablement AD



Arbre généalogique de la famille (O) à transmission probablement AD (pénétrance incomplète)



Arbre généalogique de la famille (P) à transmission probablement AD

Annexe 3. Questionnaire

Maladie de Parkinson : Fiche de renseignement

Patient N° : Âge : Sexe :
Originaire de : Habitant à :

1. Âge de début :

2. Signes cliniques :

A. Troubles Moteurs :

- Akinésie
- Rigidité musculaire
- Tremblement au repos
- Instabilité posturale

B. Troubles non moteurs :

- Dépression
- Dysautonomie :
- Troubles sensitives :
- Troubles neuropsychiatriques :

3. Signes de début :

4. Mode de vie :

A. Tabagisme :

- Nouveau fumeur
- Ancien fumeur
- Entourage

B. Profession du patient :

- Enseignement
- Administration
- T. manuels
- T. forcés
- Agriculture (contact avec pesticides)

5. Antécédents personnels :

- Traumatismes crâniens :
- Autre :

6. Antécédents familiaux :

- Parkinsonien, parenté :
- Autres maladies :

7. Traitement :

A. Médicaments :

- Dose :
- Nb de prises :
- Durée :
- Amélioration :
- Effets indésirables :

B. Rééducation thérapeutique :

C. Autre :

Annexe 4. Acides aminés et leurs correspondances aux codons ARNm.

Acides Aminés	Symboles en 3 lettres	Symboles en 1 lettre	Codons ARNm
Alanine	Ala	A	GCA, GCC, GCG, GCU
Arginine	Arg	R	CGU, CGC, CGG, CGA, AGA, AGG
Acide Aspartique	Asp	D	GAC, GAU
Asparagine	Asn	N	AAC, AAU
Cystéine	Cys	C	UGC, UGU
Acide Glutamique	Glu	E	GAA, GAG
Glutamine	Gln	Q	CAA, CAG
Glycine	Gly	G	GGA, GGC, GGG, GGU
Histidine	His	H	CAC, CAU
Isoleucine	Ile	I	AUA, AUC, AUU
Leucine	Leu	L	CUA, CUC, CUG, CUU, UUA, UUG
Lysine	Lys	K	AAA, AAG
Méthionine	Met	M	AUG
Phénylalanine	Phe	F	UUC, UUU
Proline	Pro	P	CCA, CCC, CCG, CCU
Serine	Ser	S	UCA, UCC, UCG, UCU, AGC, AGU
Thréonine	Thr	T	ACA, ACC, ACG, ACU
Tryptophane	Try	W	UGG
Tyrosine	Tyr	Y	UAC, UAU
Valine	Val	V	GUA, GUC, GUG, GUU
STOP	-	-	UAG, UAA, UGA

Étude descriptive statistique de la maladie de Parkinson dans la région de l'Est Algérien

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique.

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 l'Est, ce qui justifie le choix de notre thème. Notre étude statistique descriptive se base sur l'analyse de données médicales de 150 patients parkinsoniens, dont l'âge de l'atteinte moyen est d'environ 56 ans, et dont nous signalons une prédominance masculine avec un sexe-ratio de 1,45, 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 dans l'évolution des symptômes. Nous avons, enfin, tenu compte de la part de l'hérédité dans l'apparition de la maladie en traçant des arbres généalogiques pour les cas de Parkinson familial.

Mots clefs : Maladie neurodégénérative, Parkinson, Akinésie, *PRKN*, *LRRK2*, Dopa-thérapie.

Laboratoire de recherche : Laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire.

Jury d'évaluation :

Président : SATTAL Dalila - Prof - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Encadreur : GHARZOULI Razika - MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Examineur : REZGOUNE Mohamed Larbi - MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Date de soutenance : 01/07/2018