

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 de 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 présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master**

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

Intitulé :

---

## **Pharmacogénétique de la maladie de parkinson**

---

**Présenté et soutenu par :** Salmi Hadjer / Redjah Rokia

**Jury d'évaluation :**

**Président :** Dr GHARZOULI Razika (MCA - UFM, Constantine 1).

**Encadreur :** Dr SEDRATI Khadidja (MCB - UFM, Constantine 1).

**Examineur :** Mme BOUDOKHANE Ibtissem Mouna (MAA-UFM, Constantine 1).

**Année universitaire**  
**2019 – 2020**

## **Remerciements**

*Nous remercions vivement Dr. SEDRATI Khadidja, notre encadreur, de nous avoir guidées, soutenue, encouragée, orientées avec justesse, nous avoir données l'opportunité de réaliser notre mémoire et d'avoir été disponible tout le temps pour nous et pour répondre à nos questions.*

*Nous remercions aussi Dr. GHARZOULI Razika, pour le temps consacré à lire et à juger ce travail et pour avoir accepté de siéger à notre jury.*

*Un très grand merci à Mme BOUDOUKHANE Ibtissem, l'examinatrice de ce mémoire, pour sa générosité sans bornes, pour ces conseils précieux qui nous ont accompagnées tout au long de notre parcours en génétique, et bien sûr pour le temps consacré à lire et à juger notre travail.*

*Sans oublier un très grand merci à nos collègues et toute l'équipe de génétique de l'Université de frère Mentouri-Constantine et toute personne ayant contribué de loin ou de près à la réalisation de ce travail.*

*Donner son sang pour sauver des vies et un geste téméraire mais offrir son sang pour les besoins de la science est un noble sacrifice et de ce fait nous ne cessons de remercier les personnes ayant participé à cette collecte : famille, amis, voisins ou bien encore collègues de travail nous sommes reconnaissants pour votre temps, patience, gentillesse, de se déplacer et ce précieux liquide pour accomplir comme il se doit notre travail. Ces actions menées en faveur de notre recherche scientifique et les efforts quotidiens ne pourraient être efficaces sans votre soutien.*

## ***Dédicace***

*Tout d'abord, nous remercions Dieu le tout puissant, le tout miséricordieux de nous avoir donné la possibilité et de nous avoir aidées à réaliser cet humble travail.*

*Nous dédions ce travail à :*

*Nos chers parents, sans vous rien de cela n'aurait été possible, merci pour votre encouragement, votre patience, votre aide, votre écoute, votre conseils, merci de nous avoir toujours soutenue, de nous avoir données l'opportunité de faire des études et d'exercer la profession de notre choix. Que dieu vous garde en bonne santé.*

*Notre frères et sœurs, pour vos encouragements, et vos conseils, merci d'être toujours à nous côtés, nous n'aurions pas pu rêver meilleurs modèles que vous. Vous êtes les meilleurs.*

*Mon fiancé, mon confident, Celui qui a toujours été là pour moi, merci d'être toujours à mes côtés... mon cher Rached.*

*Nos chers grands parents, qui ont toujours su nous plaire par leur tendresse et sagesse, ainsi que leurs prières qui nous accompagnent au quotidien. Que dieu vous prête longue vie.*

*A toute notre famille et nos proches du plus grand au plus petit.*

*A tout notre amis, qui a passé notre bons moments et temps tous ensemble, vous nous a fait rire. C'est inestimable.*

*Nous dédions enfin, cet humble travail à tout personne touchée par le Parkinson et à toute personne luttant contre une maladie quoi qu'elle doit, tous nos vœux de santé et de bonheur... Que dieu apaise vos maux.*

## Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures et tableaux

Introduction .....1

**Chapitre 1 : La maladie de Parkinson.....**

**1- Généralités sur la maladie de parkinson .....2**

1-1- Historique .....2

1-2- Définition .....3

1-3- Epidémiologie .....4

1-4- Anatomopathologie ..... 5

1-5- Physiopathologie.....7

1-6- Etiologie.....10

**2- Physiopathologie.....12**

2-1 Symptômes .....12

2-1-1 Signe moteurs ... .....13

2-1-2 Signe non moteurs .....14

2-2 Diagnostic.....15

2-3 Traitement.....16

2-3-1 la dopathérapie.....17

2-3-2 Les agonistes de la dopamin.....19

2-3-3 Les inhibiteurs d'enzymes.....20

2-3-4 Traitements chirurgicaux .....21

2-4 Evolution .....22

**Chapitre 2 : Pharmacogénétique de la maladie de parkinson**

**1- Aperçu sur la pharmacogénétique .....24**

**2- Cible de la pharmacogénétique des médicaments anti parkinsoniens.....25**

**3- Gènes candidats d'intérêt dans la pharmacogénétique des antiparkinsoniens.....26**

3-1- Les récepteurs de la dopamine.....26

3-2- Les récepteurs de la dopamine.....28

3-3- Catechol-O-methyltransferase(COMT) .....	28
3-4- Monoamine Oxydase B .....	29
3-5- gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE).....	30
3-6- Les transporteurs ABCB1 .....	30
3-7- Les transporteurs OCT .....	31
<b>Conclusion .....</b>	<b>32</b>
<b>Bibliographie</b>	
<b>Résumé</b>	
<b>Abstract</b>	
<b>ملخص</b>	

## Liste des abréviations

**Abcb** : *ATP-binding cassette class B*

**ANK1** : Ankyrine

**AVC** : Accident Vasculaire cérébrale

**$\alpha$ -Syn** : Alpha Synucléine

**BHE** : la Barrière Hémato-Encéphalique

**BP** : BiPolaire

**CL** : Corps de *Lewy*

**DA** : Dopamine

**DAAg** : *Dopamine Agonist medications*

**DAT** : *Dopamine Active Transporter*

**DEX** : DEXaméthasone

**DRD2 et DRD3** : *Dopamine Receptor Gene*

**E3-Ubiquitine** : Enzyme 3 Ubiquitine

**GABA** : *Gamma-Amino-Butyrique-Acid*

**GBA** : *Glucosidase Beta Acid*

**GH** : *Growth Hormone*

**GHRH** : *Growth Hormon Releasing Factor*

**GPe** : GlobusPallidus externe

**GPi** : GlobusPallidus interne

**ICOMT** : Catéchol-O-Méthyle Transférase

**IMAO B** : d'Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase de type B

**L-dopa** : Lévodopa

**LP** : Libération Prolongée

**MAO** : Mono-Amine-Oxydase

**MB** : *Membrane-Bound*

**MDR1** : *Multi Drug Resistance*

**MP** : Maladie de Parkinson

**MPP** : 1-Méthyl-4-Phényl Pyridinium

**MPTP** : 1-Méthyl-4-Phényl 1,2,3,6TétrahydroPyridine

**NAc** : Noyau Accumbens

**NGC** : Noyau Gris Central

**NNMT** : Nicotinamide N-Méthyl Transférase

**NST** : Noyau Sous Thalamique

**OMD** : O-Méthyl-Dopa

**Oprm1** : *OPioid Receptor, Mu 1*

**RFLP** : *Restriction Fragment Length Polimorphism*

**PFP** : Pourcentage de Freination de Prolactine

**PINK1** : PTFN-Induced Putative Kinase 1

**PO** : Per Os

**SDD** : Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique

**SNC** : Système Nerveux Central

**SNCA** : *Small Preotein Called Alpha*

**SNP** : *Single-Nucleotide Polymorphism*

**SNpc** : Substance Noire pars compacta

**SNpr** : Substance Noire pars reticulata

**SPECT** : *Single Photon Emission Computed Tomography*

**TCC** : Thérapie Comportementale et Cognitive

**TDAH** : Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité

**TRH** : Hormone ThyRéotrope

**UCH-L1** : UbiquitinCarboxy-terminal Hydrolase L1

**UP** : UniPolaire

**VA** : Ventral Antérieur

**VL** : Ventral Latéral

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Mucunapruriens, plante utilisée dans les sociétés hindouistes antiques dans le traitement de la kampavata(maladie de parkinson).....	2
<b>Figure 2</b> : Schéma d'une coupe transversale du cerveau humain.....	6
<b>Figure 3</b> : Dépigmentation de la substance noire.....	7
<b>Figure 4</b> : Présentation du fonctionnement des noyaux gris centraux et physiopathogenèse de la maladie de Parkinson.....	9
<b>Figure 5</b> : Illustration de l'attitude générale d'un patient atteint de la maladie de parkinson..	14
<b>Figure 6</b> : la synapse dopaminergique et les points d'impacts pharmacologiques.....	17

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Loci impliqués dans la maladie de parkinson.....	11
<b>Tableau 2</b> : Les effets indésirables liés à la dopa thérapie et à l'entacapone.....	21
<b>Tableau 3</b> : L'évolution « typique » de la MP Échelle de Hoehn et Yahr (1967).....	22



## Introduction

Décrite la première fois par James Parkinson en 1917 dans son essai par la paralysie agitante, la maladie de Parkinson (MP) est la seconde maladie neurodégénérative en fréquence après la maladie d'Alzheimer. Ainsi, sa prévalence dépasse 2 % après l'âge de 65 ans [1]. Elle se manifeste cliniquement par la triade tremblement de repos, rigidité et bradykinésie, dont le début est asymétrique et l'évolution progressive. Cette triade de manifestations motrices est due à une perte préférentielle des neurones dopaminergiques de la substantia nigra. Cependant, cette dégénérescence neuronale est spécifique car d'autres systèmes dopaminergiques ou non dopaminergiques (cholinergiques et sérotoninergiques par exemple) sont également touchés.

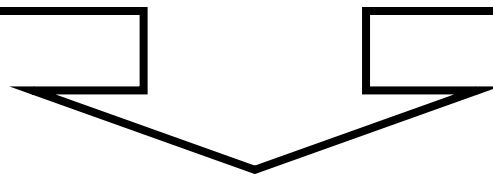
Les causes de la dégénérescence neuronale dans la MP demeurent une énigme mais il est communément admis qu'elle résulte de la combinaison de facteurs génétiques et environnementaux, comme dans de nombreuses maladies communes. Plusieurs traitements ont été identifiés basés sur la compensation du déficit dopaminergique et ce à travers diverses voies pharmacologiques.

Cependant la MP et son traitement peuvent être associés à des complications thymiques et cognitives. Nombreux polymorphismes génétiques, à l'origine de variations d'expression et/ou d'activité de protéines impliquées dans la réponse de l'organisme à un médicament ont été identifiées [2]. Des tests simples et peu coûteux ont été développés et ainsi permettent d'identifier les individus à risque de présenter des anomalies de réponse aux médicaments [3].

Ce mémoire a pour objectif d'évaluer l'impact et les conséquences de ces polymorphismes génétiques sur les traitements antiparkinsoniens et mettre en lumière leurs relations directe ou indirecte aux troubles du système dopaminergique.

Nous avons présenté dans le premier chapitre des généralités physiopathologiques sur la MP, les traitements médicamenteux et non médicamenteux, les complications dues à l'évolution de la maladie ou au traitement, ainsi les stratégies thérapeutiques seront abordées. Dans une deuxième partie nous avons abordé les différents tests développés pour l'identification pharmacologique. Et pour terminer cette revue bibliographique, nous présenterons des perspectives notamment sur les modalités de prédictions des réponses au traitement de la MP.

**Chapitre I : La maladie  
de parkinson**



# 1- Généralités sur la maladie de parkinson

## 1-1 Historique

La MP et ses manifestations sont connues depuis longtemps. Elle était déjà référée au système médical indien antique de l'Ayurveda sous le nom de Kampavata. Elle était alors traitée par une plante, la mucunapruriens(figure 1), aujourd'hui connue comme source de L-Dopa [4].



**Figure1 : Mucunapruriens, plante utilisée dans les sociétés hindouistes antiques dans le traitement de la kampavata(maladie de parkinson).**

**Reference :** Wall. ex Wight., Baker ex Burck ., (1893 )*Mucuna pruriens* var. *utilis*  
*L'Inventaire National du Patrimoine Naturel*

En ce qui concerne la littérature médicale occidentale, Cette maladie fut découverte en 1817 par *Sir James Parkinson*, médecin Britannique, il la décrit comme " la paralysie agitante En 1872 le neurologue Français Jean Charcot (1852-1893) propose le nome de la maladie de Parkinson.

Considéré comme le père de la neurologie clinique, Jean Martin Charcot (1825-1893) est à l'origine de la création, en 1880, des Archives de neurologie. Ses leçons du mardi à la Salpêtrière, au cours desquelles il traitait des patients devant ses élèves en ayant recours à des méthodes comme l'hypnose (qu'il a été le premier à introduire dans le traitement de l'hystérie) restent célèbres.

En 1919 : la découverte du processus lésionnel dans le locus *Niger* ou substance noire. Et tout de suite en 1920 de nombreux cas de syndromes parkinsoniens suite à l'encéphalite épidémique.

1954-1958 : Les travaux de Carlson, chercheur suédois, sur la réserpine permettent la découverte de la dopamine. Il s'agit d'un neurotransmetteur. Les neurones qui fabriquent cette substance dégénèrent [5].

Dans la période entre 1960-1965, c'était la mise en évidence de l'effondrement du taux de dopamine dans le striatum des parkinsoniens. C'est ce manque de dopamine qui est responsable des symptômes de cette maladie, tremblements, rigidité...

L'identification de la voie dopaminergique *Nigro-striée* et confirmation de sa dégénérescence dans la maladie de Parkinson avait eu lieu entre 1960-1970. La mise en évidence de l'effet thérapeutique de la L-Dopa, précurseur de la dopamine : c'est la dopathérapie. Malheureusement, au fil du temps, son effet s'épuise [6].

Depuis 1970 jusqu'à l'année 2000 une époque marquée par la découverte des récepteurs dopaminergiques (Notions d'agonistes et d'antagonistes dopaminergiques). Les agonistes miment l'action de la dopamine sur ses récepteurs. Mise au point de l'utilisation des inhibiteurs d'enzymes (COMT et MAO) intervenant dans le catabolisme de la dopamine [7].

A partir de 1993 nouvelles orientations : Marc Peschanski et Marc Savasta réalisent à l'hôpital Henri Mondor à Créteil la première greffe de neurones fœtaux dans le cerveau d'un malade, les personnes opérées voient leur état s'améliorer.

L'équipe d'Alem-Louis Benabib et Pierre Pollak (INSERM), met au point un nouveau traitement, l'électrostimulation profonde. Des microélectrodes reliées à une pile sont placées à demeure dans une zone du cerveau qui intervient dans la commande des muscles. La rigidité des mouvements diminue très nettement. Mais le traitement est coûteux: 30 000 euros [8].

Depuis 2004: L'utilisation de cellules souches susceptibles de se différencier en cellules sécrétrices de dopamine et la thérapie génique expérimentées sur des modèles animaux suscitent de nouveaux espoirs [9].

## **1-2 Définition**

La MP est une affection chronique, neurodégénérative progressive, se manifeste par un ensemble de symptômes neurologiques secondaires en grande partie à une atteinte

spécifique des cellules dopaminergiques du locus *Niger*. Si le mécanisme de son développement est assez bien connu, ses causes exactes sont encore un mystère pour la science malgré l'accumulation récente d'arguments scientifiques très intéressants. L'hypothèse la plus plausible, aujourd'hui, pour la majorité des malades est une combinaison de facteurs environnementaux et génétiques prédisposants [10].

Cette maladie se caractérise par la destruction des neurones à dopamine. Ces neurones sont impliqués dans le contrôle des mouvements du corps. Lorsque 50 à 70% de ces neurones sont détruits, les symptômes moteurs apparaissent. C'est souvent à ce moment que la personne consulte et que le diagnostic est posé [11].

Si le mécanisme de la MP est connu, les causes demeurent inconnues. La dégénérescence des neurones dopaminergiques serait favorisée par des facteurs génétiques et environnementaux et les mécanismes précipitant cette dégénérescence sont vraisemblablement multiples. Il pourrait s'agir de l'accumulation de radicaux libres, d'un déficit énergétique ou métabolique, ou encore d'un processus inflammatoire. Ces différentes pistes sont à l'étude.

La MP est une maladie chronique, d'évolution lente et progressive, dont le début est insidieux. La phase préclinique de la maladie, avant l'apparition des premiers symptômes, dure probablement plusieurs années. Pendant cette période, le cerveau compense la baisse de dopamine par des processus de plasticité, permettant un fonctionnement cérébral normal. Les patients restent asymptomatiques jusqu'à ce que 50 à 70% des neurones à dopamine soient détruits et que le cerveau ne soit plus en mesure de compenser.

### **1-3 Épidémiologie**

plusieurs études ont rapporté des données sur l'épidémiologie de la MP notamment prévalence et incidence/ et qu'en étant de qualités méthodologiques variables, elles permettent une approche satisfaisante de sa prévalence et son incidence [12]. C'est la deuxième cause de handicap moteur chez le sujet âgé après les AVC (les accidents vasculaires cérébraux) [13].

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 [14].

En Europe, 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 [15].

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 [16]. ce qui pourrait être expliqué par l'exposition aux facteurs environnementaux toxiques supérieure chez les hommes [17].

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).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 [16].

Toutefois, il est difficile de savoir si ces différences sont dues à des facteurs d'ordre méthodologique ou environnementaux ou si elles reflètent des différences entre les populations (espérance de vie).

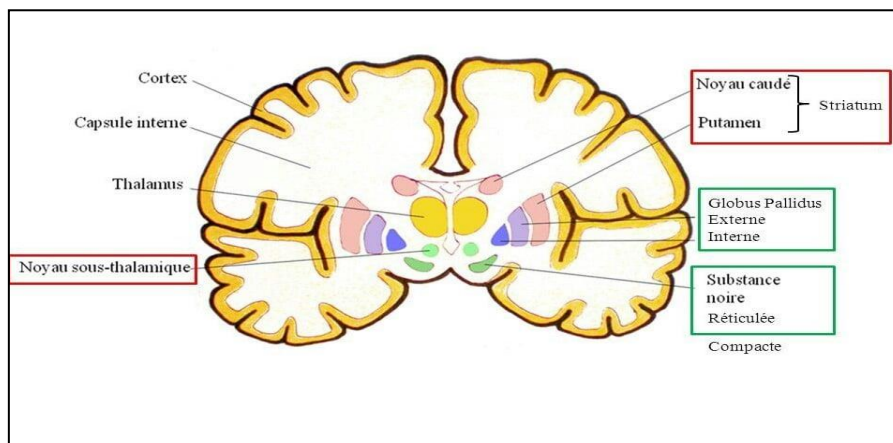
En Afrique, la prévalence de la MP varie de 7 à 436/100 000 personnes. Il semble que la maladie est plus fréquente au Nord d'Afrique qu'en Afrique subsaharienne, mais il n'y a pas assez de données pour le confirmer. En Algérie, près de 5000 patients ont été estimés en 2010 [18].

L'incidence globale de la MP est habituellement comprise entre 5 et 20 pour 100 000 personnes-années. Exceptionnelle avant 50 ans, sa fréquence augmente avec l'âge avec une incidence d'environ 50 à 200 pour 100 000 personnes-années après 60 ans. Plusieurs études montrent une incidence un peu plus élevée chez les hommes que chez les femmes à tous les âges [19, 20]. Le risque vie entière de MP a été estimé comme étant approximativement de

2,0 % chez les hommes et 1,3 % chez les femmes, après prise en compte de la différence d'espérance de vie entre les deux sexes [21].

#### 1-4 Anatomophysiologie

En 1919, Trietiakoff confirme la localisation cérébrale de la maladie et l'atteinte de la substance noire [22]. 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 globuspallidus 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 2).

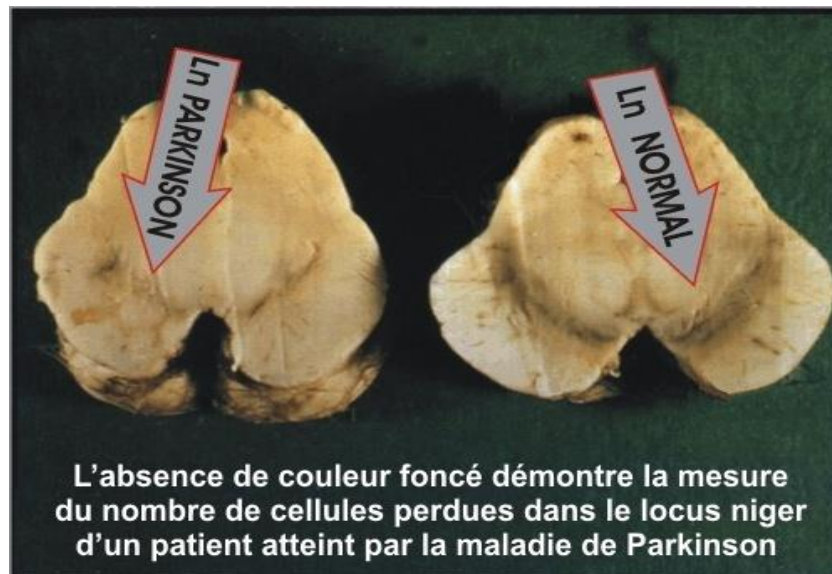


**Figure 2 : Schéma d'une coupe transversale du cerveau humain**

**Référence :** le cortex sensoriel et la plasticité du système nerveux central (February 5, 2018)  
*Science, Biologie, Neurosciences*

La MP se caractérise par une atteinte localisée au niveau de la substance noire (locus *Niger*) pars compacta, dans le mésencéphale. Le degré de sévérité des symptômes moteurs corrèle avec l'importance de la perte des cellules nerveuses dans cette région, mais également dans le noyau dorsal du vague et le locus ceruleus. Les neurones de ces régions produisent des catécholamines, principalement la dopamine, et leur disparition entraîne une chute progressive des taux de dopamine dans le striatum.

Sur le plan macroscopique, elle est caractérisée par une remarquable dépigmentation progressive de la substance noire (voir Fig.3). 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 [23].



**Figure 3 : Dépigmentation de la substance noire**

**Référence :** Parkinson&Alzheimer (15 08 2008 ) neurones et cerveaux biologiques

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) [23], qui sont des agrégats de protéines cytoplasmiques éosinophiles sphériques composés de nombreuses protéines [24].

Ces inclusions intracellulaires éosinophiles et sphériques sont souvent remarquables grâce à leur centre dense entouré d'un fin halo plus pâle. Les corps de *Lewy* s'accumulent progressivement dans les neurones, aboutissant lentement à la dégénérescence de ces derniers.

Par la suite, on assiste à une dissémination des corps de *Lewy* dans diverses régions du cerveau – dont le noyau basal de Meynert, de manière importante – aboutissant finalement à un syndrome démentiel caractérisé par la perte de diverses fonctions cognitives. Ce type de déficit est appelé démence à corps de *Lewy*, ou maladie à corps de *Lewy*.

### **1-5 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 [25, 26].

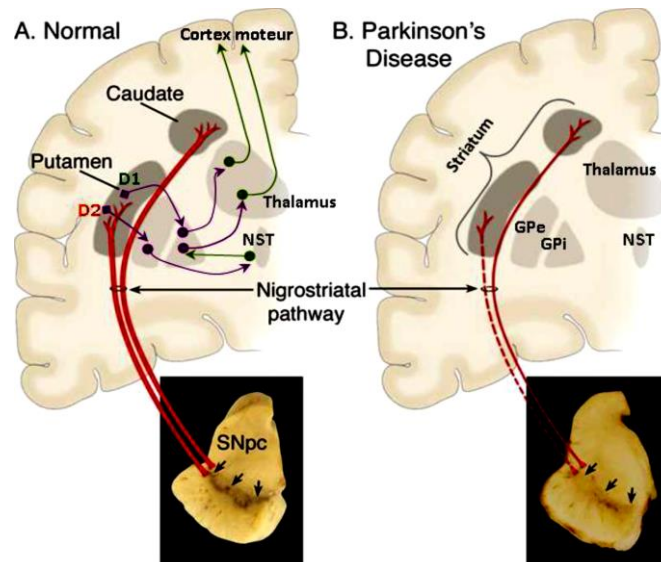


L'activité motrice est sous le contrôle du système des ganglions de la base, composé du striatum (formé du putamen et du noyau caudé), du globus pallidus (GP), de la SN et du noyau subthalamique (NST).

La déplétion dopaminergique sévère conduit à un dysfonctionnement des ganglions de la base impliquant deux circuits. La voie directe relie le striatum au globus pallidus interne (GPi) à la substance noire reticulata (SNr), structures de sortie des ganglions de base. La voie indirecte relie le striatum à la SNr en passant par deux relais, le globus pallidus externe (GPe) et le noyau subthalamique (NST). Ainsi, au cours de la MP, les lésions dopaminergiques affectant la voie directe entraînent une désinhibition du GPi et de la SNr, structures responsables d'une hyperactivité inhibitrice GABAergique des voies efférentes se projetant sur le thalamus.

L'inhibition de l'activité du GPe, dans la voie indirecte, altère quant à elle le tonus inhibiteur GABAergique au niveau du NST, qui est le siège d'une hyperactivité glutamatergique en relation avec le GPi/SNr. Par conséquent, une amplification de l'hyperfonctionnement des voies efférentes inhibitrices à GABA se projetant sur le thalamus se produit dans la MP [27].

Les neurones dopaminergiques du locus *Niger* établissent des connexions avec le putamen par l'intermédiaire de projections rassemblées en un faisceau *Nigro-strié*. Ces projections dopaminergiques font synapse, dans le striatum, sur deux types de récepteurs.



**Figure 4 : Présentation du fonctionnement des noyaux gris centraux et physio pathogénèse de la maladie de Parkinson.[28]**

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

Dans la maladie de Parkinson, une lésion (éclair rouge) localisée dans la substance noire pars compacta entraîne une perturbation générale du fonctionnement des ganglions de la base (flèches rouges), aboutissant à une sur-activation du globuspallidus interne (GPi), une forte inhibition du cortex moteur, et une rareté des mouvements.

Concernant le Corps de Lewi, 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 type de lésions observées à différents stades de la maladie, et sont également associé à la démence [26].

Dans la MP, la perte neuronale au niveau du locus *Niger* provoque une diminution de la concentration de dopamine tant dans la substance noire que dans le striatum.

On observe également une raréfaction des terminaisons dopaminergiques striatales ainsi qu'une dégénérescence de la voie *Nigro*-striée. Ce déficit en dopamine provoque une

perturbation générale des circuits des ganglions de la base; ce déséquilibre joue un rôle déterminant dans la pathogénèse de la maladie.

## **1-6 Etiologie**

La MP est l'une des pathologies les plus fréquentes chez le sujet âgé. Elle se situe en deuxième position des maladies neurodégénératives chez le sujet âgé, après la maladie d'Alzheimer.

Si le mécanisme est connu, les causes de la MP sont toujours inconnues. Cette situation est éprouvante pour les malades et leur entourage, la recherche d'une cause étant une étape importante dans l'acceptation d'un événement. De nombreuses hypothèses existent, certaines ont déjà été écartées comme l'origine infectieuse ou auto-immune, mais deux d'entre elles retiennent l'attention des chercheurs : l'hérédité et l'environnement.

### **1-6-1 Les facteurs génétiques de la maladie de parkinson**

Seule une minorité des cas de Parkinson est expliquée par des facteurs uniques, en particulier des facteurs génétiques, les formes « familiales » ne représentant que 5 à 15 % des cas, sont dites monogéniques et sont héréditaires, essentiellement des formes précoces pour lesquelles quelques locus et gènes ont été identifiés [29]. Il s'agit de treize *loci* et neuf gènes, soit à des formes autosomiques dominantes (SNCA/PARK1 et PARK 4 pour le gène de l' $\alpha$ -synucléine; UCHL1/PARK5; LRRK2/PARK8 codant pour la protéine kinase dardarine; GIGYF2/PARK11; Omi/HTRA2/PARK13), soit à des formes autosomiques récessives (Parkine/PARK2 pour l'enzyme ligase E3 de l'ubiquitine; PINK1/PARK6 pour une kinase des mitochondries; DJ-1/PARK7; ATP13A2/PARK9). Ces mutations sont pour la plupart en cause dans la formation des corps de *Lewy*.

La transmission de ces gènes peut être dominante, dans ce cas un enfant né d'un parent atteint de la maladie de Parkinson et donc porteur de la mutation génétique présentera un risque de 50% de développer la maladie. La transmission peut aussi être récessive et dans ce cas le risque pour un enfant né de l'union de deux porteurs sains de la mutation présentera 25% de risque de développer la maladie.

**Le gène RARK1** : L'un des premiers gènes identifiés fut, très abondant, de manière physiologique dans les neurones, qui code pour l' $\alpha$ -synucléine, protéine composant les amas protéiques observés dans les neurones dopaminergiques au cours de la maladie, la maladie de

Parkinson se caractérise par la déposition d'agrégats protéiques intracellulaires dans les neurones. Ces agrégats, dans le cas présent, sont appelés corps de *Lewy* et provoquent progressivement la mort des neurones concernés, particulièrement dans la substance noire pars compacta, siège des neurones dopaminergiques mésencéphaliques.

**Le gène PARK2 :** qui code pour une protéine qui fonctionne dans un complexe multi protéique E3 ubiquitine ligase, catalysant l'attachement covalent de fragments ubiquitine sur des protéines de substrat, et sa dysfonction est la cause d'une forme rare de maladie de Parkinson à transmission autosomique récessive.

**Le gène PARK5 :** fournit des instructions pour fabriquer une enzyme appelée ubiquitine carboxyl-estérase L1 (UCH-L1). Cette enzyme se trouve dans les cellules nerveuses du cerveau, a un rôle primordial dans le système ubiquitine-protéasome. La découverte des mutations de tels gènes dans des cas de parkinsonisme suggère que la dysfonction de ce système aurait une fonction importante dans l'apparition de la maladie.

Les connaissances que nous avons acquises à l'heure actuelle sont cependant fort limitées ; de nombreux autres gènes incriminés dans la maladie (tableau 1) ont été découverts, encore récemment, et beaucoup reste encore à découvrir dans ce domaine.

**Tableau 1 : Locus impliqués dans la maladie de parkinson [30].**

Locus	Gène	Fréquence (nombre de familles)	Transmission	Âge moyen de début (ans)	Présence de corps de Lewy
PARK1 4q21-22	<i>α-synucléine</i>	13	AD	» 45 (20-85)	+
PARK2 6q25-27	<i>parkine</i>	> 100	AR	Précoce (3-64)	- (à l'exception d'un cas)
PARK3 2p13		6	AD	59 (37-89)	+
PARK4 4p15		1	AD	33	+
PARK5 4p14	<i>UCH-L1</i>	1	AD (?)	50	ND
PARK6 1p35-36		9	AR	» 40 (30-68)	ND
PARK7 1p36	<i>DJ-1</i>	2	AR	» 33 (27-40)	ND
PARK8 12p11.2-q13.1		1	AD	51	-

AD : autosomique dominant / AR : autosomique récessive

### **1-6-1 Les facteurs environnementaux de la maladie de parkinson**

Dans 95% des cas, la maladie se déclare chez une personne non porteuse de mutations dans les gènes impliqués dans les formes héréditaires. La maladie de Parkinson est dite multifactorielle, elle se déclare chez des sujets génétiquement prédisposés après exposition à un ou des facteurs environnementaux. Les facteurs environnementaux les plus fréquemment cités sont les substances neurotoxiques. La plus classique est le MPTP (1 méthyl-1,2,4,6tétrahydropyridine), substance dérivée de la mépéridine (proche du LSD) présente dans une forme d'héroïne frelatée, qui entraîne des symptômes typiques de la MP. Le MPTP est un toxique sélectif pour les neurones dopaminergiques par inhibition du complexe I de leur chaîne respiratoire mitochondriale.

Si le tabac, la caféine et la nicotine semblent selon les études des facteurs protecteurs contre le développement de la maladie [31, 32], les pesticides, le diabète, l'Indice de masse corporelle, le cholestérol n'ont pas été associés de façon certaine à une augmentation du risque de développer la maladie malgré de nombreuses recherches.

L'exposition aux solvants organiques, aux métaux lourds (plomb, mercure, cadmium) et au manganèse (profession de soudeur) est également en cause dans le déclenchement d'une MP [33].

L'apparition de la MP pourrait donc être partiellement expliquée par la combinaison de prédispositions génétiques à une hypersensibilité à certains composés chimiques et par une exposition à certains produits à risque (pyridines N-méthylées principalement). Ces facteurs doivent également être mis en balance avec l'effet protecteur de certaines substances (caféine, nicotine, etc...). Les recherches sont cependant encore en cours et toutes les réponses aux nombreuses questions que soulève ce domaine n'ont pas encore été apportées.

## **2 - physiopathologie**

### **2-1 Symptômes**

La maladie de Parkinson est une maladie chronique, d'évolution lente et progressive, dont le début est insidieux et l'évolution intermittente. Les symptômes ne touchent d'abord qu'un côté (droit ou gauche). Ce n'est que dans un deuxième temps qu'ils deviennent bilatéraux, mais ils restent toujours asymétriques (plus prononcés d'un côté que de l'autre) [34].

## **2-1-1 Signes moteurs**

### **2-1-1-1 Tremblement de repos**

Dans 60 à 70% des cas, un tremblement de repos est un signe initial; décrit d'abord comme une sensation de vibration interne, puis visible, il se majore ou apparaît à l'émotion, en cas de stress ou de fatigue et à l'épreuve du calcul mental.

Il est unilatéral ou bilatéral très asymétrique, débutant classiquement à l'extrémité distale du membre supérieur. Il intéresse parfois de façon isolée le pied sous forme de mouvements de pédalage. Il peut aussi concerner les lèvres, la mâchoire, la langue et dans de très rares cas l'extrémité céphalique. Présent au repos, lorsque le segment de membre se trouve en position de relâchement musculaire complet, il est fait d'oscillations rythmiques, régulières, de faible amplitude, au rythme lent de quatre à six cycles par seconde. Il disparaît au maintien postural, au mouvement et au cours du sommeil. Lors de l'exécution de mouvements volontaires, il cesse pour réapparaître au bout de quelques secondes après la fin de son exécution; le mouvement passif a également le même effet [35].

### **2-1-1-2 Les troubles du mouvement représentés essentiellement par [36, 37]:**

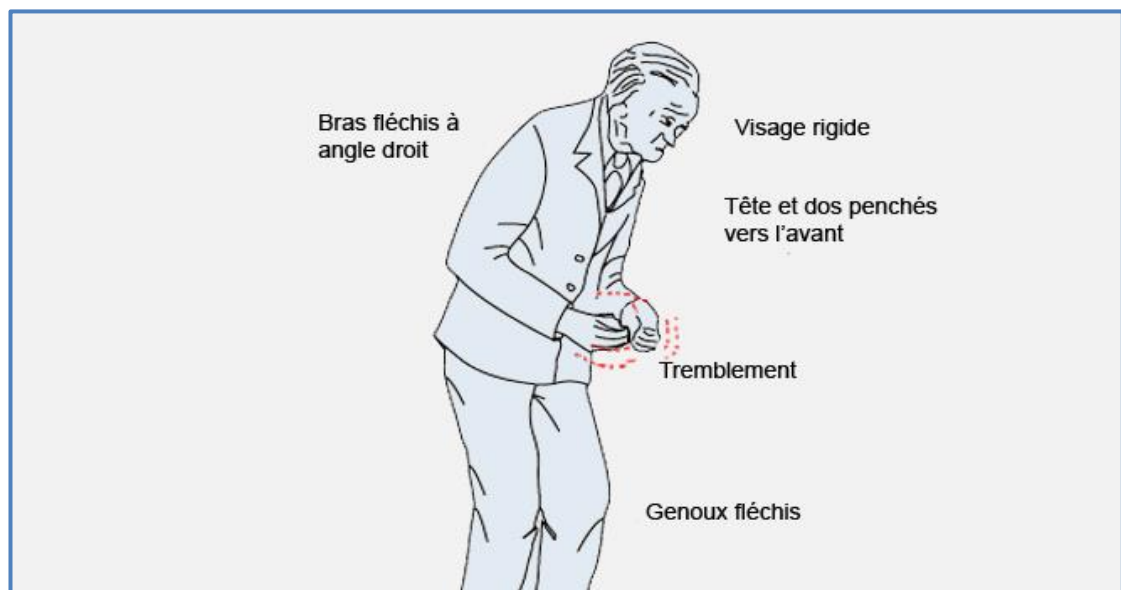
- ✓ L'Akinésie : les personnes affectées ont des difficultés à initier le mouvement, en ne pouvant effectuer que de petits pas et la marche devient difficile. Une fois qu'ils sont en mouvement, il devient de plus en plus difficile de s'arrêter de nouveau.
- ✓ L'Hypokinésie : c'est la pauvreté du mouvement ; 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
- ✓ 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.

### **2-1-1-3 Rigidité**

Les patients rapportent souvent une douleur ou une raideur unilatérale, généralement à l'épaule. Cela peut représenter la première présentation de la MP, conduisant à des renvois à des rhumatologues ou à des chirurgiens orthopédistes, et à des diagnostics initiaux d'épaule gelée [38].

La rigidité doit être appréciée à l'examen, le patient étant dans une position détendue. Il peut être ressenti par une gamme de mouvements passifs d'une articulation

(flexion, extension et rotation). Il est souvent préférable de le ressentir distalement au niveau du poignet, et au début de la maladie ne peut apparaître qu'avec une manœuvre de renforcement, par laquelle le patient est invité à effectuer une action du côté controlatéral (par exemple, lever le bras de haut en bas), bien qu'une légère augmentation du ton avec cette manœuvre est observée chez de nombreuses personnes sans MP. L'augmentation de la tonalité doit être indépendante de la vitesse et est décrite comme une résistance de «plomb», souvent avec le phénomène de «roue dentée», où un tremblement superposé est également ressenti [39].



**Figure 5 : Illustration de l'attitude générale d'un patient atteint de la maladie de parkinson**

**Référence :** Dr méd. Gerhard Emrich, Dr méd. Daniel Desalmand, Doris Zumbühl. Maladie de parkinson .santeWeb.c

Décrit et illustré par **William Gowers**: «... l'aspect du patient est très caractéristique. La tête est penchée en avant et l'expression du visage est anxieuse et fixe, inchangée par tout jeu d'émotion. Les bras sont légèrement fléchis à toutes les articulations de la rigidité musculaire, et (les mains en particulier) sont en mouvement rythmique constant, qui se poursuit lorsque les membres sont au repos en ce qui concerne la volonté. Le tremblement est généralement plus marqué d'un côté que de l'autre. Les mouvements volontaires sont effectués lentement et avec peu de puissance. Le patient marche souvent à petits pas rapides, se penchant en avant comme s'il était sur le point de courir [45].

### **2-1-2 Signes non moteurs**

En plus de la triade des troubles moteurs, il existe un ensemble de signes qui touchent d'autres fonctions du corps [40, 41]:

- ✓ **La dysautonomie** : Elle reste en règle très discrète au cours de la MP, ce qui Permet de la différencier de l'atrophie multi systématisée. Cependant des désordres spécifiques du système nerveux autonome peuvent s'observer dans d'authentiques maladies de Parkinson, touchant notamment aux fonctions digestives, cardiovasculaires, vésicaux-sphinctériennes et respiratoires.
- ✓ **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 para vertébraux), akathisiques (incapacité de rester immobile), et bien d'autres [42].
- ✓ **Troubles neuropsychiatriques et cognitifson dénombre:**

-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 [43]

Ces caractéristiques non motrices se présentent initialement de manière insidieuse et non spécifique, et le patient pensera souvent qu'il n'est pas lié à la MP et ne les proposera pas volontairement lors d'une consultation. De plus, ils ne sont généralement pas traités par la thérapie dopaminergique qui est prescrite principalement pour la rigidité et la bradykinésie .Il est donc important de les dépister activement, par exemple, en vérifiant une tension artérielle couchée et debout et en posant des questions sur le sommeil, car ils peuvent avoir un impact substantiel sur la qualité de vie du patient, et similaire aux caractéristiques motrices de la MP.

## 2-2 Diagnostic

La première composante du diagnostic de la MP consiste à établir que le patient souffre de «parkinsonisme». Il s'agit d'un diagnostic clinique qui repose sur trois éléments clésciblantprincipalement les symptômes moteurs: la bradykinésie, les tremblements et la rigidité. Parmi ceux-ci, la bradykinésie doit être présente, avec au moins l'un des deux



autres. La MP est une condition asymétrique, donc lors de l'évaluation clinique, le parkinsonisme devrait être plus apparent d'un côté et peut être purement unilatéral au début de la maladie (mais deviennent bilatéraux lorsque la maladie progresse). [44]

L'examen clinique doit être renforcé par certains tests complémentaires :

- ✓ **L'olfactométrie:** Est réalisée dans le but de déceler 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 tomодensitométrie (TDM) :** Effectuées pour exclure d'autres maladies comme l'hydrocéphalie.

### 2-3 Traitement

Lorsque la dégénérescence atteint 50 à 70 % des neurones dopaminergiques et de leurs projections *Nigro-striées* (suggérant une évolution sur plusieurs années), apparaissent les premiers signes moteurs de la MP (stade 4 selon Braak). La décision du traitement est individuelle et dépend des besoins du patient. Une évaluation détaillée des répercussions fonctionnelles sur les activités de la vie quotidienne, ainsi qu'une information approfondie, guident ce choix [46].

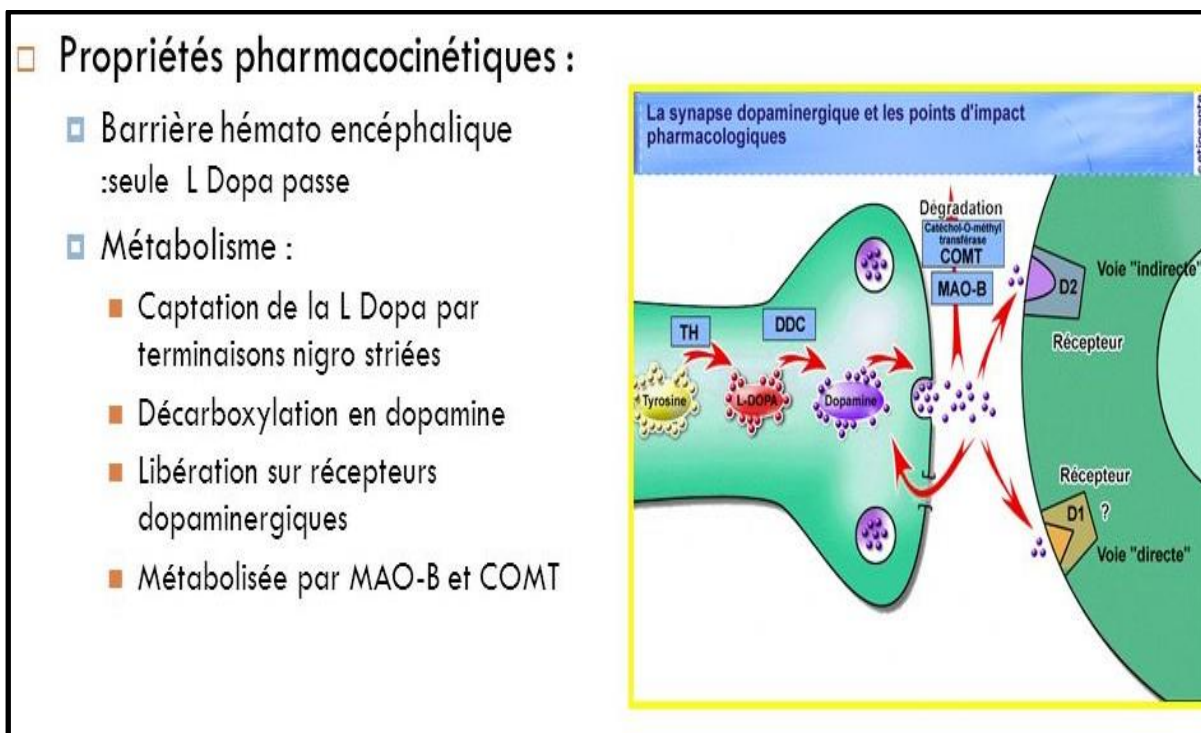
Ces dernières années, la stratégie médicamenteuse a beaucoup progressé du fait notamment d'une meilleure compréhension de la physiopathologie de la MP. Deux axes thérapeutiques découlant de la physiopathologie de la MP sont à la base du traitement antiparkinsonien : restaurer le tonus dopaminergique et réduire l'hyperactivité cholinergique centrale [47]. La restauration de la transmission dopaminergique de la boucle nigro-striée est réalisée selon trois modes d'action différents :

- ✓ Le premier est la majoration des taux de dopamine grâce à l'administration de son précurseur, la L-Dopa, associé à un inhibiteur de la décarboxylase périphérique.

- ✓ Le deuxième est la stimulation directe des récepteurs dopaminergiques par les agonistes dopaminergiques.
- ✓ Le troisième est la réduction de la dégradation de la dopamine par l'utilisation d'inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO B) ou de la cathécolO-méthyl transférase (ICOMT). L'hyperactivité cholinergique centrale résultante est réduite par les anticholinergiques de synthèse.

### 2-3-1 La dopathérapie

La **lévodopa** (ou **L-dopa**) est transformée en dopamine dans le cerveau. Elle est le traitement de référence de la MP, celui qui possède le meilleur rapport efficacité/effets indésirables. Pour que son effet soit plus prolongé, tous les médicaments dans lesquels elle se trouve contiennent également une substance qui inhibe sa dégradation par l'organisme.



**Figure 6 : la synapse dopaminergique et les points d'impacts pharmacologiques**

**Référence :** Fabienne Ory Magne (18 juin 2009). L DOPA : Sinemet, Modopar

Parce que la lévodopa a tendance à provoquer des mouvements involontaires (**dyskinésies**) plus rapidement que les autres traitements (après quelques années de traitement tout de même), elle est plutôt réservée aux patients qui ont développé la maladie depuis plusieurs années, ou chez qui les autres traitements ont perdu leur efficacité ou sont mal tolérés, ou enfin chez les personnes de plus de 70 ans. Chez les personnes de moins de 70 ans

qui sont au début de la maladie, les médecins préfèrent débiter le traitement avec des agonistes de la dopamine [48, 49, 50]. L'administration de la L-Dopa s'effectue selon deux voies : soit par voie orale, soit par voie duodénale.

### **2-3-1-1 La L-Dopa orale**

La L-Dopa orale est indiquée dans les formes akinétiques et hypertoniques de MP, chez le sujet âgé et chez ceux dont l'activité nécessite une correction maximale de leurs troubles moteurs [51].

**Effets Au niveau du système nerveux central**, la dopamine améliore les symptômes de la triade, du fait d'une augmentation du tonus dopaminergique striatal. Mais le tremblement est moins bien corrigé que la rigidité et l'akinésie. La dopamine a également une action sur le système mésocortico-limbique. La stimulation de ce système est responsable de troubles psychiques (anxiété, délire, confusion mentale, hallucinations, épisodes psychotiques), de troubles du sommeil (insomnies, somnolences, cauchemars), d'une augmentation de la libido, et de comportements de jeux pathologiques [52].

**Effets Au niveau périphérique**, il existe deux effets majeurs : Les premiers sont des effets cardio-vasculaires, qui varient selon la dose : à faible dose, la dopamine est responsable d'une hypotension orthostatique (stimulation des récepteurs dopaminergiques artériels) ; alors qu'à forte dose, la dopamine est à l'origine d'une hypertension artérielle (stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques) et de troubles du rythme (stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques). D'autres effets émétisant. En effet, elle stimule des récepteurs dopaminergiques de la paroi du tube digestif et du centre bulbaire du vomissement (ou area postrema) Ces derniers sont situés en deçà de la barrière hémato-encéphalique (BHE), ce qui les rend accessibles aux substances ne pouvant traverser cette dernière [52].

### **2-3-1-2 La L-Dopa duodénale**

La L-Dopa duodénale est une forme soluble et stable de L-Dopa sous la forme d'un gel, dont la mise au point a été réalisée en Suède. C'est un gel composé de lévodopa et de carbidopa, avec un rapport levodopa/carbidopa de 4/1. Le système Duodopa® est composé de gel Duodopa®, conditionné en sachet de 100ml (soit 2 g de L-Dopa), contenu dans des cassettes reliées à une pompe, pour être délivré via une sonde gastro-duodénale mise en place par une gastrostomie. Les cassettes sont à usage unique et ne doivent pas être utilisées plus d'une journée (16 heures au maximum) elle est indiquée dans le traitement de la MP à un stade

avancé avec fluctuations motrices et hyper-dyskinésies sévères et répondant à la lévodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants. On peut également envisager ce mode d'administration pour des patients très évolués présentant des troubles de la déglutition sévères et pour lesquels une sonde de gastrostomie à visée nutritionnelle est envisagée.

Les effets indésirables centraux se manifestent par des fluctuations motrices et des dyskinésies liées à la perte inéluctable des neurones *Nigro-striataux* et en conséquence une diminution des capacités de stockage de la DA, ne permettant plus de compenser les variations des concentrations plasmatiques de L-Dopa, ainsi que des troubles psychiatriques (agitation, anxiété, délire interprétatif, hallucinations) qui seraient la conséquence d'une stimulation excessive des récepteurs dopaminergiques centraux [53].

### **2-3-2 Les agonistes de la dopamine :**

Les agonistes dopaminergiques sont des analogues structuraux de la dopamine, qui se fixent directement sur les sites récepteurs dopaminergiques pré ou post-synaptiques. Contrairement à la L-Dopa, ils n'ont pas à subir de transformation préalable pour agir. Ils ont tous une forte affinité pour les récepteurs D2. Leur activité pharmacologique est indépendante des capacités de stockage en dopamine et du nombre de neurones dopaminergiques, car ils agissent essentiellement et directement au niveau des récepteurs post-synaptiques, qui sont relativement préservés lors de l'évolution de la maladie [54].

On observe toutefois une perte de leur efficacité à long terme, en raison de l'évolution de la maladie, qui entraîne une dégénérescence des neurones du striatum. Leur action sur les récepteurs pré-synaptique module la libération de dopamine dans la fente synaptique. Le traitement aux agonistes dopaminergique est l'autre grande approche médicamenteuse [55]. Au stade des complications motrices, les agonistes dopaminergiques administrés en association avec la L-Dopa permettent d'améliorer l'efficacité thérapeutique de la L-Dopa, d'atténuer les fluctuations motrices et de réduire les dyskinésies [56]. Ils possèderaient en outre un effet neuroprotecteur lorsqu'ils sont administrés à la phase initiale de la MP, en s'opposant progressivement à la dégénérescence des neurones de la SNpc [57].

Les agonistes dopaminergiques, généralement liposolubles, ont une demi-vie plasmatique et striatale plus importante que celle de la L-Dopa. Leur durée d'action est donc

plus longue ; ce qui permet d'obtenir une stimulation dopaminergique plus régulière, proche de la situation physiologique et de limiter les risques de fluctuations et de dyskinésies à long terme cependant, leur effet moteur est moindre que celui de la L-Dopa. Ils partagent les mêmes effets indésirables que ceux de la L-Dopa, mais avec une plus grande sévérité, probablement du fait de la stimulation directe des récepteurs dopaminergiques et de leur demi-vie plus longue [58].

Il existe également une grande variabilité intra-individuelle entre eux. Ainsi, un patient qui ne tolère ou ne répond plus à un agoniste peut retrouver une efficacité satisfaisante avec un autre agoniste dopaminergique [59].

La preuve d'une efficacité antiparkinsonienne en monothérapie a été scientifiquement apportée pour les agonistes dopaminergiques les plus récents. Pour les plus anciens, elle repose davantage sur l'expérience. Elle est cependant habituellement considérée comme moins constante, moins intense, moins durable que celle de la L-Dopa. Qui plus est, elle est moins rapidement obtenue en raison de la progression posologique plus lente adoptée pour éviter les effets indésirables digestifs ou cardiovasculaires. Chez le sujet âgé et/ou ayant des troubles cognitifs, ils exposent davantage aux complications neuropsychiques : hallucinations, psychoses dopaminergiques. S'ils peuvent entraîner des complications motrices, elles sont plus tardives, sinon plus rares et moins sévères [60].

### **2-3-3 Les inhibiteurs d'enzymes**

Les inhibiteurs d'enzymes sont des molécules permettant de prolonger l'effet de la L-Dopa en inhibant sa dégradation par deux enzymes la COMT et la MAO-B Les ICOMT sont des inhibiteurs compétitifs dont la liaison se fait avec le site actif de l'enzyme. Ils sont toujours administrés en association avec la L-DOPA dont ils prolongent la durée d'action. Les IMAO sont des inhibiteurs non compétitifs de la MAO-B capables en association d'augmenter de 20 à 30% les effets bénéfiques de la dopathérapie [61].

La catéchol-O-méthyl-transférase ou COMT est une enzyme qui participe au catabolisme des cathécholamines en général (dont la dopamine), mais également de la L-Dopa. La COMT méthyle la lévodopa en 3-O-méthyl-Dopa (3-OMD), un métabolite inactif, compétiteur de la L-Dopa pour le passage de la barrière hématoencéphalique et qui ne pourra plus être converti en dopamine au niveau cérébral.

Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase ou ICOMT, permettent une diminution de la biotransformation périphérique de la L-Dopa et une augmentation de son passage au niveau cérébral. La durée et l'intensité de l'effet de chaque prise de L-Dopa est augmentée, ce qui permet d'en diminuer les doses. Ils stabilisent également les taux sériques de la L-Dopa permettant une diminution des fluctuations motrices. On observe ainsi une augmentation des périodes « On » et une diminution des périodes « Off » [62].

**Tableau 2 : Les effets indésirables liés à la dopathérapie et à l'entacapone**

Effets indésirables	
Liés à la dopathérapie	Liés à l'entacapone
_Nausées, vomissements _constipation ou diarrhées _douleurs abdominales _Dyskinésies Somnolence _céphalées hallucinations	_Coloration orangée des urines _Augmentation des sécrétions : sueurs, salivation

### **2-3-4 Traitements chirurgicaux**

Cette forme de traitement, lourde pour le/la patient(e), est réservée à des cas difficiles à traiter, sensibles à la Levodopa, avec les fluctuations d'efficacité au traitement importantes. la décision de tenter l'opération se fait, bien entendu, au cas par cas, lorsque la personne est assez motivée.

La thalamotomie, destruction du noyau ventro-latéral de l'un des deux thalamus, a été jusqu'à l'avènement de la dopathérapie, un traitement de choix de la maladie. Aujourd'hui, les cliniciens y recourent en cas d'échec médicamenteux. La démonstration d'une hyperactivité du GP et du NST dans la MP à l'origine des symptômes moteurs de la maladie a relancé les perspectives de la neurochirurgie. De fait, la thalamotomie permet de réduire les tremblements chez plus de 85% des patients, mais n'améliore pas la bradykinésie et l'akinésie. Cependant, la pratique de la thalamotomie bilatérale a souvent pour conséquence de causer des déficiences cognitives et linguistiques [63].

La destruction de structures cérébrales n'étant pas sans risque, la stimulation cérébrale profonde (SCP) s'est développée au cours des dernières années. Cette technique, moins invasive et réversible, consiste à placer des électrodes de stimulation à haute fréquence dans la structure cérébrale à inhiber, comme le thalamus et des noyaux subthalamiques et reproduit les résultats de la thalamotomie et de la pallidotomie [64]. La SCP est pratiquée

surtout chez les patients très handicapés par les tremblements ou par les déficits moteurs associés à la MP [65].

Le suivi permet d'accompagner l'évolution de la maladie. Ainsi, de nouveaux réglages sont parfois nécessaires pour s'adapter à la progression des symptômes. De plus, une intervention est nécessaire pour changer la pile, environ tous les cinq ans (variable en fonction de l'intensité de la stimulation). Certaines nouvelles piles ont une durée de vie d'environ 25 ans mais elles ne sont pas encore proposées par tous les neurochirurgiens(ne) [66].

## 2-4 Evolution

L'évolution de la maladie dans le temps est très difficile à prédire. Certaines personnes atteintes de la MP voient la progression de leurs symptômes s'étaler sur plusieurs décennies tandis que d'autres verront leur état se détériorer plus rapidement.

Le tableau 3, ci-après, résume l'évolution typique de la MP chez un sujet qui est non traité. Ce tableau présente un « portrait » très simplifié de l'évolution typique de la maladie et, éventuellement, des problèmes d'équilibre apparaissent. Cependant, les traitements de la médecine moderne (médicaments ou chirurgies) font en sorte que peu de personnes atteignent aujourd'hui le stade 5 [67].

**Tableau 3 : L'évolution « typique » de la MP Échelle de Hoehn et Yahr (1967)**

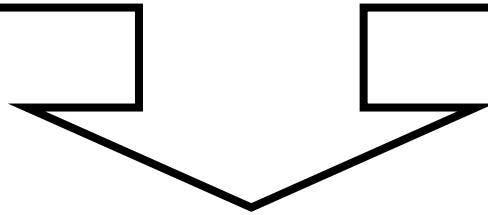
STADE 1	Les symptômes sont unilatéraux et comprennent au moins deux des trois symptômes suivants : tremblement de repos, raideur et akinésie.
STADE 2	Les symptômes commencent à devenir bilatéraux et peuvent alors inclure des problèmes d'élocution, une posture déformée et des difficultés à marcher
STADE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

De nos jours, la MP n'est pas considérée comme une maladie mortelle. Autrement dit, on n'en meurt pas directement. Par contre, dans les stades plus avancés de la maladie, certains problèmes liés à une infection, à une pneumonie, à des fractures occasionnées par

une chute peuvent entraîner des conséquences sérieuses et devenir des causes de mortalité attribuées à la MP.



**Chapitre II :**  
**Pharmacogénétique de la**  
**maladie de parkinson**



## 1- Aperçu sur la pharmacogénétique

La désignation de pharmacogénétique est une compaction de deux termes qui mettent en relation deux notions simples, à savoir que la réponse de l'organisme à un médicament donné (*pharmaco-*) dépend de la variation de séquence d'un ou de quelques gènes (*-génétique*). Cette variation génétique peut en particulier cibler des gènes impliqués dans le transport, l'action ou le métabolisme du médicament [68]. Les variations individuelles dans la réponse aux médicaments et les effets indésirables de ces derniers sont des problèmes cruciaux. De nombreux facteurs peuvent influencer la réponse du patient au médicament. Le choix du médicament et les doses optimales dépendent de plusieurs facteurs y compris : l'âge, le sexe, le poids corporel, la co-morbidité, les fonctions des organes, les interactions médicamenteuses, le mode de vie, l'origine ethnique, la génétique, l'alimentation...etc [69].

Cependant, la variation génétique peut représenter jusqu'à 95% de la variabilité dans la disposition et l'effet de la drogue. L'attention a concentré sur les polymorphismes génétiques de type SNP comme cause principale de la variation de la réponse aux médicaments et sont devenus une cible de recherche représentant de la pharmacogénétique [70]. Le nombre des processus pharmacologiques reconnus comme sujets à un polymorphisme génétique ne cesse de croître, et on l'estime actuellement entre 200 et 300 [71].

Il ressort de ces constats, que l'enjeu de la discipline « pharmacogénétique » est d'établir la traduction fonctionnelle de l'ensemble des SNP de notre génome et d'en définir les conséquences cliniques potentielles. Les polymorphismes génétiques peuvent être responsables de variations d'expression ou d'activité des enzymes du métabolisme des médicaments.

Le traitement pharmacologique de la MP comprend un certain nombre de médicaments anti-parkinsoniens. Les bénéfices des stratégies thérapeutiques actuelles sont limités dans le temps, dérivées par la procédure neurodégénérative en cours, bientôt associées à des complications motrices et à de multiples effets secondaires. Fait intéressant, une grande variabilité interindividuelle a été observée, en ce qui concerne la réponse médicamenteuse et la toxicité, ce qui indique qu'il n'existe pas de « passerelle de traitement » pour toute la population des patients atteints de MP.

Au contraire, les patients atteints de MP qui suivent le même schéma thérapeutique peuvent avoir des réponses différentes. Dans ce contexte, certains patients atteints de MP présentent des effets indésirables potentiellement mortels, tandis que d'autres ne parviennent pas à obtenir les effets thérapeutiques attendus. Des facteurs génétiques, tels que la variabilité génétique des gènes codant pour les enzymes métabolisant les médicaments, les récepteurs de médicaments et les protéines impliquées dans la signalisation des voies, peuvent être impliqués dans la variabilité de la réponse aux médicaments

Outre la recherche d'outils de diagnostic génétique utiles de la MP, impose un grand intérêt pour l'identification de marqueurs génétiques de la réponse médicamenteuse pour les agents appliqués dans le traitement de la maladie. Un large éventail de réponses est observé chez les patients traités par des médicaments antiparkinsoniens, à la fois en termes d'efficacité et d'effets secondaires. Les données disponibles montrent qu'environ 80% des patients traités par la lévodopa répondent bien au traitement initial, comme en témoigne l'amélioration de la rigidité et de l'hypokinésie, et 45% d'entre eux développent des dyskinésies induites par la lévodopa dans les 5 ans suivant le traitement [72]. De même, le taux d'effets secondaires produits par les médicaments dopaminergiques varie d'environ 25% [73]. Par conséquent, il est nécessaire de définir les facteurs non compris aux différences observées dans l'efficacité et la toxicité des médicaments antiparkinsoniens.

## **2- Cible de la pharmacogénétique des médicaments anti parkinsonien**

Les mécanismes d'action des médicaments adaptés à la MP impliquent leur interférence avec les processus patho-physiologiques déclenchés pendant le développement de la maladie, influencent principalement le système dopaminergique et beaucoup moins les fonctions du système cholinergique. Les symptômes moteurs de la maladie, c'est-à-dire la bradykinésie et la rigidité, peuvent être contrôlés par des médicaments améliorant la transmission dopaminergique, c'est-à-dire la lévodopa, les agonistes des récepteurs de la dopamine, les inhibiteurs COMT ainsi que les inhibiteurs MAOA et MAOB. Les agents anticholinergiques ne sont pas fréquemment utilisés et sont appliqués pour contrôler les tremblements et la rigidité. Les efforts d'études pharmacogénétiques sont ainsi orientés vers des cibles associées aux mécanismes d'action des médicaments antiparkinsoniens, et la revue résume les connaissances disponibles dans ce domaine [74].

Les cibles naturelles des agonistes de la dopamine constituent des récepteurs dopaminergiques de plusieurs types: de D1 à D5, D1 et D2 étant les plus importants pour la pathologie de la MP et la réponse aux médicaments. Ils ne sont pas répartis de manière homogène dans le système nerveux central et certains d'entre eux présentent des polymorphismes génétiques fonctionnels définis.

### **3- Gènes candidats d'intérêt dans la pharmacogénétique des antiparkinsoniens**

Une grande variation de la réponse au médicament administré est observée chez les patients atteints de MP. Certains gènes polymorphes, importants pour le métabolisme et l'action des médicaments antiparkinsoniens, ont été identifiés, et ces résultats peuvent avoir des implications potentielles pour la gestion de la maladie. Les résultats des études génétiques soutiennent le rôle de la variation interindividuelle dans l'activité des récepteurs COMT et dopaminergiques, fournissant des données importantes complétant les connaissances sur les mécanismes moléculaires des actions des médicaments [75]. Cependant, malgré de nombreux efforts pour identifier les facteurs génétiques affectant le risque d'effets indésirables ou l'inefficacité du traitement, le rôle de la pharmacogénétique dans le traitement de la maladie de Parkinson est encore relativement inexploré et manque de conclusions sans équivoque qui pourraient être traduites en recommandations cliniques. Récemment, plusieurs loci ont été identifiés comme facteurs de risque sporadiques de la MP dans des études d'association à l'échelle du génome [76].

Parmi les polymorphismes identifiés au niveau des gènes intervenant dans le transport ou le métabolisme des médicaments antiparkinsoniens, nous allons citer quelques exemples importants dont l'implication en thérapeutique est désormais très intéressante.

#### **3-1- Les récepteurs de la dopamine**

Le gène *dopamine receptor D1* (DRD1) est localisé sur le chromosome 5 et présente plusieurs locus polymorphes susceptibles de moduler sa fonction.[77] Les locus polymorphes du gène DRD1 les plus fréquemment étudiés impliquent: -48A> G (D1.1; B1 / B2) et 1403T> C (D1.7; C1 / C2) [78].

Outre, les médicaments agonistes dopaminergiques, qui ciblent préférentiellement les récepteurs D2 et D3, peuvent améliorer ou aggraver le contrôle des actions impulsives chez

les patients atteints de MP. Cette observation suggère qu'il peut exister certains déterminants biologiques qui contribuent à ces différences spécifiques aux patients.

Il existe également des données suggérant des effets modulateurs du polymorphisme génétique dans les fonctions DRD2. Le gène DRD2 situé sur le chromosome 11 code pour deux isoformes aux fonctions distinctes. C'est-à-dire long (D2L) et court (D2S). Plusieurs polymorphismes du gène DRD2 ont été identifiés.

Le polymorphisme le plus fréquemment examiné lié à ce gène est le polymorphisme Taq 1A (dbSNP rs1800497). Le polymorphisme TaqIA est associé à un nombre réduit de densité de récepteurs striataux DRD2 chez les porteurs d'allèles A1 [79]. Plus tard, il a été documenté que le polymorphisme TaqIA est localisé dans un gène kinase - répétition ankyrine et domaine kinase contenant 1 (ANKK1), situé en aval du gène DRD [80]. Ce gène fait partie d'une vaste famille de protéines impliquées dans les voies de transduction du signal. Le Taq1A est un SNP qui provoque une substitution d'acides aminés dans la 11e répétition ankyrine de ANKK1 (p.Glu713Lys), qui, bien que peu susceptible d'affecter l'intégrité structurelle, peut affecter la spécificité de liaison au substrat. Si tel est le cas, alors les changements dans l'activité ANKK1 peuvent fournir une explication alternative pour les associations précédemment décrites entre le DRD2 Taq 1A RFLP et les troubles neuropsychiatriques [81].

Les patients atteints du polymorphisme rs1800497 de Taq1A (A1) (A1 / A1 ou A1 / A2) ont montré une amélioration de leur capacité à supprimer les actions impulsives sous DAAg; à l'inverse, les patients avec l'allèle A2 / A2 sont devenus moins compétents pour supprimer les informations de réponse incorrectes au traitement par DAAg.

Un autre polymorphisme connu dans le gène DRD2 constitue la répétition CA, DRD2 (CA) n, et est situé dans une région non codante du gène. Les conséquences fonctionnelles de ce polymorphisme ne sont pas établies [82]. Des études suggèrent que les patients porteurs de ce polymorphisme étaient confrontés à d'intenses problèmes de dyskinésie induits par la L-dopa [83].

Dans une étude récente, les patients atteints de MP avec le génotype Ser / Ser du polymorphisme Ser9Gly DRD3 ont eu une meilleure réponse au pramipexole par rapport aux patients porteurs de l'allèle Gly (Liu YZ, Tang BS, Yan XX et al. Association of the DRD2 and DRD3 polymorphisms with response to pramipexole in Parkinson's disease patients. Eur J

ClinPharmacol 2009; 65: 679–83). On a constaté que ce polymorphisme augmentait l'affinité de DA pour les récepteurs D3, affectant l'activité locomotrice. Cependant, aucun effet significatif du polymorphisme Ser9Gly DRD3 n'a été trouvé dans les études précédentes, étudiant les dyskinésies et les phénomènes d'usure ou d'autres complications motrices de la MP [84]. Renforcer la nécessité d'examiner l'effet total de multiples polymorphismes dans différents gènes candidats qui pourraient éventuellement influencer la réponse au traitement de la MP. Des différences dans les fréquences alléliques du polymorphisme Ser9Gly DRD3 ont également été observées chez des patients atteints de MP développant des hallucinations [85].

Le gène DRD4 est localisé sur le chromosome 11 et démontre un polymorphisme VNTR dans le troisième exon de 2 à 11 répétitions de 48 pb, modulant probablement la liaison aux protéines G. Les formes longues ont des propriétés de liaison différentes avec les analogues de la spipérone par rapport aux formes plus courtes. Le gène DRD5 est situé sur le chromosome 4 et son polymorphisme peut, en raison de sa structure et de sa fonction similaires à DRD1, médier les actions des médicaments antiparkinsoniens [86].

### **3-2- Les transporteurs de la dopamine**

Le gène DAT *dopamine active transporter*(SLC6A3) est localisé sur le chromosome 5. Un polymorphisme de répétitions en tandem (VNTR) à nombre variable de 40 pb dans le 3'UTR a été identifié et peut affecter l'expression du gène, donc l'absorption de dopamine par la fente synaptique [87].

### **3-3- Catechol-O-méthyltransferase (COMT)**

Le gène codant pour COMT est situé sur le chromosome 22. L'enzyme métabolise, c'est-à-dire dégrade la dopamine et la lévodopa, et existe sous deux formes distinctes: soluble (S-COMT) et membranaire (MB-COMT). La transition G vers A au codon 158 [Val158Met; (rs4680)] est le polymorphisme COMT le plus couramment étudié, entraîne la substitution de la méthionine par la valine, et était initialement lié à une faible activité enzymatique (COMT-L) en raison de sa termoliabilité, contrairement à l'allèle H (haute activité) [88]. Des découvertes ultérieures ont documenté que les haplotypes COMT décrivent mieux l'activité enzymatique. Les trois haplotypes les plus courants sont composés de quatre combinaisons de SNP COMT: une dans la région du promoteur S-COMT (rs6269: A> G, dans la région limite de 3 intron dans le gène MB-COMT) et dans le S- et MB-COMT - deux changements

(rs4633: C> T, His62His) et (rs4818: C> G, Leu136Leu) ainsi qu'un changement non synonyme (rs4680: A> G, Val158Met). Trois haplotypes les plus courants dérivés des quatre SNP ci-dessus déterminent l'activité enzymatique: A\_C\_C\_G - faible, A\_T\_C\_A - intermédiaire et G\_C\_G\_G - élevé. Les principaux haplotypes COMT varient en termes de structures souches-boucle locales d'ARNm, qui se traduit par une réduction de l'activité enzymatique COMT et une augmentation du taux de dopamine dans le cortex préfrontal [89].

L'association entre le génotype COMT et les symptômes cognitifs chez les sujets atteints de MP a été vérifiée, mais les résultats sont controversés. Dans leurs résultats, Barnett et al. (2008) ont trouvé une association robuste entre Val158Met et IQ. Les personnes en bonne santé avec Val / Val ont des scores plus faibles sur la mémoire de travail [90]. Cependant, les autres études phénotypiques neurocognitives ont démontré une hétérogénéité substantielle entre les études. Dennis et ses collaborateurs ont rapporté que le génotype COMT val108/158met n'a aucun effet sur les mesures cognitivo-comportementales chez les individus en bonne santé, mais a un impact sur les modèles d'activation neuronale. Au-delà de cela, Porter et al. (2019) n'ont trouvé aucune association antérieure entre COMT Val158Met et les performances cognitives dans la cohorte d'adultes âgés cognitivement normaux [91].

Dans la MP, de nombreuses explorations similaires axées sur les facteurs génétiques du déclin cognitif ont également été faites. Le génotype COMT était associé à l'attention mais pas à l'état cognitif global [92]. Certes, certaines études ont affirmé que le génotype COMT Met / Met pourrait être un prédicteur d'un déclin cognitif plus rapide de la MP [93]. Le polymorphisme Val158 / 108Met reste un candidat plausible qui peut contribuer aux déficits des fonctions cognitives dans la MP.

### **3-4- Monoamine Oxydase B**

Le gène de la monoamine oxydase B (MAOB) est situé sur le chromosome X. Le polymorphisme de la MAOB Tsp45I est situé dans l'intron 13 et s'associe à différentes activités enzymatiques dans le cerveau. Il est postulé qu'un élément cis-régulateur étant en déséquilibre de liaison avec l'intron 13 SNP peut modifier l'activité enzymatique [94].

La monoamine oxydase B (MAOB) est impliquée dans le métabolisme des amines biogènes telles que la tyramine et la dopamine, et peut être potentiellement impliquée dans la pathogenèse de la MP, en raison de son rôle dans la génération d'espèces réactives de l'oxygène ainsi que dans l'activation des neurotoxines exogènes, telles que le MPTP. Notre

étude a montré que le polymorphisme MAOB Tsp45I n'était pas un déterminant de la dose de l-dopa chez les patients atteints de MP au cours des 5 premières années du traitement.[95]Même si aucune différence significative n'a été observée, certaines tendances liées à la distribution du génotype combiné MAOB et COMT suggèrent que MAOB pourrait être un déterminant de l'efficacité des médicaments l-dopa, mais ces résultats devraient être répliqués davantage [96].

### **3-5- Gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE)**

L'importance du système rénine-angiotensine (RAS) comme cibles pour le développement de nouvelles stratégies de traitement de la MP est un nouveau concept. On sait que le RAS cérébral peut être impliqué dans la lésion des neurones dopaminergiques et probablement dans la progression de la MP. Néanmoins, le rôle du polymorphisme d'insertion / délétion (I / D) du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) dans la modification de la réponse au traitement dopaminergique dans la MP est controversé. Le gène ACE est situé sur le chromosome 17q23 et se compose de 26 exons et 25 introns. Le polymorphisme ACE le plus étudié est caractérisé par une insertion (I) ou une délétion (D) de 287 paires de bases non codantes de séquence répétée Alu (rs4646994). Les conséquences fonctionnelles de trois génotypes (DD, ID et II) entraînent des modifications de l'activité circulante et intracellulaire de l'ECA [97]. Ont étudié un polymorphisme de l'ECA D/I dans la MP et n'ont observé aucune association significative avec la survenue d'effets indésirables induits par la l-dopa dans un traitement à long terme. Au contraire [98], ont révélé que le polymorphisme de l'ECA affectait les effets du résultat du traitement par la l-dopa, c'est-à-dire que la prédisposition à la psychose induite par la l-dopa était significativement plus élevée chez les homozygotes de génotype ACE-II (OR = 1,435, IC à 95% = 1,105-1,864). Les auteurs, de même que dans l'étude précédente, n'ont pas confirmé les associations entre le polymorphisme de l'ECA et le risque de développer des dyskinésies ou des fluctuations motrices induites par la l-dopa.

### **3-6- Les transporteurs ABCB1**

La P-gp Est le produit du gène MDR1, situé sur la région chromosomique 7q21 et consistant en 28 exons codant pour une protéine de 1280 acides aminés (environ 170 KDa).

Ces dernières années, plusieurs polymorphismes du gène MDR1 (*Multi Drug Resistance*) ont été identifiés et qui ont montré la distribution interethnique et leurs effets sur



la pharmacocinétique/pharmacodynamie des médicaments sur les risques de maladies neurodégénératives tels que la MP [99].

Une réduction des doses ou l'arrêt du médicament antiparkinsonien entraînant la régression des signes de neurotoxicité [100]. La lévodopa, précurseur de la dopamine, et les agonistes dopaminergiques, ont été décrits comme substrats de ABCB1 respectivement in vitro et in vivo [101, 102].

Leur passage intracérébral est donc limité par cette pompe d'efflux. La budipine, antiparkinsonien non ergoté non commercialisé en France se comporte comme substrat vis-à-vis d'Abcb1 sur souris *knock out* [103]. La modulation de la fonctionnalité ou de l'expression de cette pompe va donc avoir une conséquence directe sur le passage intracérébral de ces médicaments, souvent associés lors du traitement de la maladie de Parkinson : augmentation des concentrations intracérébrales et augmentation de leur neurotoxicité. Le caractère substrat des médicaments antiparkinsoniens permet d'envisager un possible effet neurotoxique en cas d'augmentation de leur passage intracérébral lié à un dysfonctionnement ou à une inhibition des transporteurs d'efflux [104].

### **3-7- Les transporteurs OCT**

Les transporteurs de cations organiques (OCT) jouent un rôle majeur dans le transport de la dopamine et de certains médicaments antiparkinsoniens, dont la l-dopa, et démontrent des polymorphismes dans les gènes codant OCT1 (SLC22A1), OCT2 (SLC22A2) et OCT3 (SLC22A3) [105]. ont montré une association significative entre le polymorphisme SLC22A1 rs622342 A> C (l'allèle C mineur est très probablement associé à une activité moindre du transporteur OCT1) et des doses prescrites plus élevées de médicaments antiparkinsoniens, ainsi qu'une survie plus courte après l'initiation du traitement par la l-dopa. Les auteurs ont révélé que pour chaque allèle mineur rs622342 C, les doses prescrites étaient plus élevées de 0,34 dose quotidienne définie (IC à 95% 0,064, 0,62; p = 0,017) entre les première et cinquième prescriptions de l-dopa. De plus, le taux de mortalité après le début du traitement par la l-dopa était 1,47 fois plus élevé (IC à 95% 1,01, 2,13; p = 0,045).

## Conclusion

La physiopathologie de la MP est aujourd'hui mieux comprise, mais la maladie reste toujours incurable et le traitement est uniquement symptomatique.

L'objectif de notre travail a été de démontrer l'influence de la variabilité génétique traduite par les polymorphismes génétique sur la réponse au traitement médicale antiparkinsoniens. La plupart des gènes (codant pour des protéines intervenant dans le métabolisme, le transport, les récepteurs, la transduction du signal) sont susceptibles d'avoir un rôle déterminant dans la réponse aux médicaments antiparkinsoniens.

Une grande variation de la réponse au médicament administré est observée chez les patients atteints de MP. Certains gènes polymorphes, importants pour le métabolisme et l'action des médicaments antiparkinsoniens, ont été identifiés, plusieurs recherches peuvent avoir des implications potentielles pour la gestion de la maladie, fournissant des données importantes complétant les connaissances sur les mécanismes moléculaires des actions des médicaments.

Cependant, malgré de nombreux efforts pour identifier les facteurs génétiques affectant le risque d'effets indésirables ou l'inefficacité du traitement, le rôle de la pharmacogénétique dans le traitement de la MP est encore relativement inexploré et manque de conclusions sans équivoque qui pourraient être traduites en recommandations cliniques. Récemment, plusieurs *loci* ont été identifiés comme facteurs de risque sporadiques de la MP dans des études d'association à l'échelle du génome.

Malgré la synthèse bibliographique consistante, nous n'avons pas pu donner suite à notre travail de recherche à cause des circonstances actuelles de la pandémie du SRAS-Cov2On aurait aimé caractériser la population de Constantine pour au moins un gène candidat impliqué dans la réponse au traitement pour les parkinsoniens.

De plus, En raison du manque d'études signifiant que les tests pharmacogénétiques conduisent à des résultats cliniques améliorés ; l'utilisation de la pharmacogénétique est actuellement limitée à une utilisation de manière rétrospective. Ceci permet d'identifier et d'expliquer les causes de réponses anormales aux traitements (inefficacité ou toxicité) chez les patients. Cette pratique va devoir évoluer dans le futur pour agir de façon prospective et ainsi permettre une meilleure prise en charge en termes de santé et en terme économique. Par

conséquent, beaucoup de progrès restent à faire pour mettre en avant l'idée d'une thérapie individualisée de la MP, guidée par des tests génétiques.

## Références bibliographiques

1. Tysnes, O., Storstein A. , (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 124 : 901–905.
2. Redenšek S., Dolžan V., (2020). The role of pharmacogenomics in the personalization of Parkinson's disease treatment. *Pharmacogenomics* 21(14) : 1033–1043
3. Prud'hon S., Bekadar S., Rastetter A., Guégan J., Cormier-Dequaire F., Lacomblez L., Mangone G., You H., Daniau M., Marie Y., Bertrand H., Lesage S., Tezenas Du Montcel S., Anheim M., Brice A., Danjou F., Corvol J (2020). Exome Sequencing Reveals Signal Transduction Genes Involved in Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Front. Neurol* ; 11:641.
4. Katzenschlager R., (2004). Mucunapruriens in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; 75:1672-1677.
5. Zhang Z-X., Dong Z-H., Roma'n GC., (2006). Early descriptions of Parkinson's disease in ancient China. *Arch Neurol*; 63: 782–784.
6. Hornykiewicz O., (2002). Dopamine miracle: From brain homogenate to dopamine replacement. *Mov Disord* 17: 501–508.
7. Manyam BV., Sanchez-Ramos JR., (1999). Traditional and complementary therapies in Parkinson's disease. *Adv Neurol* ; 80: 565–574.
8. Christopher G., Goetz., (2011). The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med*; 1:a008862.
9. Jennifer G., Goldman Christopher G., Goetz (2007). History of Parkinson's disease. *Handbook of Clinical Neurology*; Volume 83: 107-109.
10. Anthony E., Lang MD., Andres M., Lozano, MD. (1998) . Parkinson's Disease. *N Engl J Med*; 339:1130-1143.
11. Jellinger K A., (1991). Pathology of Parkinson's disease. *Molecular and Chemical Neuropathology* 14, 153–197.
12. Lonneke M L de Lau., Monique M B., (2006). Breteler Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*; 5: 525-35.
13. Houeto J L., (2005). Maladie de Parkinson. *La Revue Du Praticien* ; 55 :1129-1130

14. GateffD., (2009). Les thérapies cellulaires dans le cadre de la maladie de Parkinson: Vers une nouvelle ère thérapeutique ? Université Henri Poincare - Nancy 1 Faculté de pharmacie.
15. De RijkMC .,Launer LJ., Berger K.,(2000). Prevalence of Parkinson's disease in Europe : a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*;54: S21-S23.
16. Ascherio A., SchwarzschildM.A., (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol* ; 15 :1257–1272.
17. Bonnet AM., Hergueta T.,(18janvier 2007).La maladie de Parkinson au jour le jour. *JohnLibeyEurotext* .
18. Gams Mass D., et al., (2018). Epidemiology of Parkinson's disease in Africa: Challenges and opportunities. *Abstr. Park. Relat. Disord*.
19. Twelves D., PerkinsKSM.,Counsell C., (2003) . Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *MovDisord*; 18:19-31.
20. VonCampenhausen S., Bornschein B., Wick R., Bötzel K., Sampaio C., et coll. (2005) .Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *EurNeuropsychopharmacol*; 15:473-490.
21. Elbaz A., Bower JH.,MaraganoreDM., Mcdonnell SK., Peterson BJ., et coll.,(2002). Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J ClinEpidemiol*; 55:25-31.
22. Bonnet AM., HerguetaT.,(2016) .La maladie de Parkinson au jour le jour.2e édition,| vol (1), 221 p.
23. OrouSego., (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.
24. Braak H., Braak E., Yilmazer D., Schultz C., de Vos R A., Jansen E N.,(1995).Nigral and extranigralpathology in Parkinson'sdisease. *J Neural Transm*; 46: 15-31.
25. Benhammou S., et Benyoucef D., (2014). Détermination de l'efficacité du traitement antiparkinsonien au service de neurologie médicale. Université Abou BekrBelkaïd Faculté de médecine - Tlemcen.
26. DeMaagd, G., et Philip, A. (2015). Parkinson's Disease and Its Management. *Pharm. Ther* ; 40 : 504–532.
27. Fraix V., Pollak P., Vercueil L., Benabid A L., Mauguiere F.,(2008). Effects of subthalamic nucleus stimulation on motor cortex excitability in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* ; 119 : 2513-2518., Thobois S., Fraix V., Savasta M. , et al. (2003) Chronic

- subthalamic nucleus stimulation and striatal D2 dopamine receptors in Parkinson's disease--A [(11) C]-raclopride PET study. *J Neurol* ; 250 : 1219-1223.
28. Dauer W., and Przedborski S.,(2003). Parkinson's disease: mechanisms and models.*Neuron*; 39: 889-909.
  29. Bonnet AM., Hergueta T.,(2006). La maladie de Parkinson au jour le jour. *JohnLibeyEurotext*.
  30. Corti O .,Brice A.,(5, mai 2003). La maladie de Parkinson: que nous apprennent les gènes responsables des formes familiales?. M/S : *médecine sciences /Neurosciences* ;Volume 19 : 613–619.
  31. Feany MB.,(2004). New Genetic Insights into Parkinson's Disease, *N Engl J Med*;351(19): 1937-40.
  32. WilliamsA.C., Cartwright L.S., RamsdenD.B., (2005). Parkinson's disease: the first common neurological disease due to auto-intoxication?,*QJM* 98(3):215-226.
  33. Giovannoni G., O'Sullivan JD., Turner K., Manson AJ., Lees AJ.,(2000) .Hedonistic homeostatic dysrégulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies.*J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*; 68(4): 423 -4.
  34. Moustafa A., Chakravarthy S., Phillips J.R., Gupta A., Keri S., Polner B., Frank M.J., Jahanshahi M., (2016). Motor symptoms in Parkinson's disease: a unified framework. *Neurosci.Biobehav. Rev*; 68: 727–740.
  35. Virmani T., Moskowitz C. B., Vonsattel J.P.,Fahn S., (2015) .Clinicopathological characteristics of freezing of gait in autopsy-confirmed Parkinson's disease. *Mov.Disord* ; 30: 1874–1884.
  36. Jankovic J., (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*; 79: 368–376.
  37. Neurochem J., (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease.*SigurlaugSveinbjornsdottir*;139 (Suppl. 1): 318—324
  38. Doherty K.M., van de Warrenburgh B. P., Peralta M. C.,et al., (2011) .Postural deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*; 10 :538–549.
  39. Azulay J.P., Witjas T., et Eusebio A., (2017). Les signes non moteurs de la maladie de parkinson. *Presse Médicale* ; 46 : 195–201.
  40. Schrag A., Horsfall L., Walters K., et al., (2015) .Prediagnositc presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol*; 14: 57–64.
  41. Pont-Sunyer C., Hotter A., Gaig C., et al., (2015). The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (The ONSET PD Study). *Mov.Disord*; 30: 229–237.

42. Brefel-Courbon C., Ory-Magne F., (2010). La douleur dans la maladie de parkinson. *Neurologie.Com*; 2: 31–33.
43. Jankovic J., (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *NeurolPsychiatry* ; 79 : 368–376.
44. THOMAS B., Stoker BA., MB BChir., MRCP UK., Julia C., (2018). Parkinson's disease pathogenesis and clinical aspects. 1<sup>er</sup> édition, ISBN, Brisbane, Australia, p179
45. Martinez-Martin P., Gil-Nagel A., Gracia LM., Gomez JB., MartinezSarries J., Bermejo F., (1994) Unified Parkinson's disease rating scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *MovDisord*; 9:76 – 83.
46. Wicki B., Benninger D., (2018). Rev Med Suisse : Actualite De La Maladie De Parkinson. *Revue Médicale Suisse* ; volume 14 :870-874.
47. Martinez-Martin P., Gil-Nagel A., Gracia LM., Gomez JB., MartinezSarries J., Bermejo F., Unified Parkinson's disease rating scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *MovDisord* 1994; 9:76 – 83.
48. Foley P., (2000). The L-dopa story revisited. Further surprises to be expected? *J Neural Transm Suppl*; 1-20.
49. LeWitt P. A., Fahn S., (2016). Levodopa therapy for Parkinson disease: A look backward and forward. *Neurology*; 86: S3-12.
50. Lees A. J., Tolosa E., Olanow C. W., (2015). Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr. *MovDisord*; 30: 19-36.
51. Stocchi F., Tagliati M., (2008). Olanow CW. Treatment of levodopa-induced motor complications. *MovDisord* ; 23 Suppl 3 :S599-612
52. Warren Olanow C., Stern M., Kapil S., (May 26, 2009). The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology* 72 (suppl 4)
53. Defebvre L., (2004). Motor complications in dopa treatment of parkinson disease: clinical description and evaluation. *Therapie* ; 59 : 93-96., Montastruc J. L., Sommet A., Olivier P. et al. (2006). Drugs, Parkinson's disease and parkinsonian syndroms: recent advances in pharmacovigilance. *Therapie*; 61: 29-38.
54. Rodde D., (2000). Les antiparkinsoniens. *Le quotidien du pharmacien*; 1912:11-16.
55. Stocchi F., Torti M., Fossati C., (2016). Advances in dopamine receptor agonists for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*; 17: 1889-1902.
56. Yamamoto M., and Schapira A. H., (2008). Dopamine agonists in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*; 8: 671-677.

57. Cacabelos R. , (2017).Parkinson'sDisease: FromPathogenesis to Pharmacogenomics. *Int J MolSci*,p 18.
58. Defebvre L.,Verin M.,(2006).(Paris). La Maladie de Parkinson. *Monographies de neurologie* ; Masson :220 p.
59. FlahertyJF.,Gidal BE., (1995).Parkinson's disease. In: Young LY, Koda-Kimble MA. The clinical use of drugs, 6e ed .Vancouver : Applied Thérapeutics; Inc.51: 1-16.
60. Destee A., (2005). Les stratégies du traitement antiparkinsonien. *Rev Prat* ;55 : 723- 731.
61. DezsiL. ,Vecsei L. , (2017). Monoamine Oxidase B Inhibitors in Parkinson's Disease. *CNS NeurolDisord Drug Targets*; 16: 425-439, Muller T., (2015). Catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs*; 75: 157-174, Rascol O., Perez-Lloret S., and Ferreira J.,(2015). New treatments for levodopa-induced motor complications. *MovDisord* ; 30 : 1451-1460.
62. Nutt JG.,(1998). Catéchol-O-méthyltransferase inhibition and the traitment of Parkinson's disease. *Advpharmacol*; 42: 331-4.
63. Guzzi G., Della Torre A., Chirchiglia D., Volpentesta G. and Lavano A. , (2016).Critical reappraisal of DBS targeting for movement disorders.*JNeurosurgSci*; 60: 181-188
64. Benabid A. L. ,TorresN. , (2012). New targets for DBS. *ParkinsonismRelatDisord*; 18 Suppl 1: S21-23.
65. Ewert S., Plettig P., Li N., Chakravarty M. M., Collins D. L., Herrington T. M., Kuhn A. A., Horn A. , (2017). Towarddefiningdeepbrain stimulation targets in MNI space: A subcortical atlas based on multimodal MRI, histology and structural connectivity. *Neuroimage*.
66. Antonini A., Moro E., Godeiro C., and Reichmann H. , (2018). Medical and surgical management of advanced Parkinson's disease.*Mov.Disord* ; 33: 1–9.
67. Oertel W. H., (2017). Recent advances in treating Parkinson's disease. *F1000Research*, 6 : 260.
68. Johnson JA., (2003).Pharmacogenetics: potential for individualized drug therapy through genetics. *TREND in genetics*; 19: 660-666.
69. Brockmoller J., Tzvetkov M V.,(2008). Pharmacogenetics: data, concepts and tools to improve drug discovery and drug treatment.*Eur J ClinPharmacol*; 64 : 133-157.
70. Meyer MR., Maurer HH.,(2011) .Absorption, distribution, metabolism and excretion pharmacogenomics of drugs of abuse.*Pharmacogenomics*; 12: 215-233
71. Zheng CJ., Han LY., Xie B., et al.,(2007) . PharmGED : Pharmacogenetic effect database. *NucleicAcidsResearch*;35:D794-D99.



72. Korczyn AD., De Deyn PP., Clarke CE., Lang AE., N Engl J Med.,( 2000 May 18) .A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *Rascol O, Brooks*; 342(20):1484-91
73. Graham JM., Grünewald RA., Sagar HJ.,(1997 Oct) . Hallucinations in idiopathic Parkinson's disease. *Neurol Neurosurg Psychiatry*; 63(4):434-40.
74. Drożdżik M., Białecka M., Kurzawski M. , (2013). Pharmacogenetics of Parkinson's disease - through mechanisms of drug actions. *Current genomics*; 14(8): 568–577.
75. Marques A., Durif F., Fernagut PO., (2018). (Vienna) . Impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 125:1299–1312.
76. Singleton AB., Farrer MJ., Bonifati V., (2013 Jan). The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov Disord*; 28(1):14-23.
77. Lee SP., So CH., Rashid AJ., Varghese G., Cheng R., Lança AJ., O'Dowd BF., George SR., J Biol Chem.,( 2004 Aug 20) . Dopamine D1 and D2 receptor Co-activation generates a novel phospholipase C-mediated calcium signal.; 279(34):35671-8.
78. Cichon S., Nöthen MM., Erdmann J., Propping P., Hum Mol Genet., ( 1994 Jan). Detection of four polymorphic sites in the human dopamine D1 receptor gene (DRD1) ; 3(1):209.
79. Wang J., Liu ZL., Chen B.,( 2001 Jun 26) . Association study of dopamine D2, D3 receptor gene polymorphisms with motor fluctuations in PD. *Neurology*; 56(12):1757-9.
80. Neville MJ., Johnstone EC., Walton RT., Hum Mutat., ( 2004 Jun). Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. ; 23(6):540-5
81. Matt J., Neville Elaine C., Johnstone Robert T., Walton. (22 avril 2004). Identification and characterization of ANKK1: A novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1†.404.
82. Arbouw ME., Movig KL., Egberts TC., Poels PJ., van Vugt JP., Wessels JA., van der Straaten RJ., Neef C., Guchelaar HJ., Eur J Clin.( 2009 Dec) .Clinical and pharmacogenetic determinants for the discontinuation of non-ergoline dopamine agonists in Parkinson's disease. *Pharmacol* ; 65(12):1245-51
83. (Zappia M., Annesi G., Nicoletti G., et al.,(2005) . Sex differences in clinical and genetic determinants of l-Dopa peak-dose dyskinesias in Parkinson disease; an exploratory study. *Arch Neurol*; 62: 601–5.) (Strong JA., Dalvi A., Revilla FJ., et al.,(2006). Genotype and

- smoking history affect risk of l-Dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *MovDisord*; 21: 654–9)
84. (Wang J., Liu ZL., Chen B.,(2001) . Association study of dopamine D2, D3 receptor gene polymorphisms with motor fluctuations in PD. *Neurology*; 56: 1757–9.) (Kaiser R., Hofer A., Grapengiesser A., et al.(2003). l-dopa-induced adverse effects in PD and dopamine transporter gene polymorphism. *Neurology*; 60: 1750–5.)(Paus S., Gadow F., Knapp M., Klein C., Klockgether T., Wüllner U., (2009) . Motor complications in patients form the German Competence Network on Parkinson's disease and the DRD3 Ser9Gly polymorphism.*MovDisord*; 24: 1080–4.)
  85. Makoff AJ., Graham JM., ArranzMJ., et al., (2000) . Association study of dopamine receptor gene polymorphisms with drug-induced hallucinations in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Pharmacogenetics*; 10: 43–8.
  86. Chmielowiec J., Chmielowiec K., Suchanecka A., Trybek G., Mroczek B., Małeckal.,et al .,(2018). Associations between the dopamine D4 receptor and DAT1 dopamine transporter genes polymorphisms and personality traits in addicted patients. *Int J Environ Res Public Health* ;15(10):2076.
  87. Elena V.,Cherepkova., Vladimir N.,Maksimov., Alexandr P.,Kushnarev., Igor I.,Shakhmatov&Lyubomir I., (2019).Aftanas .The polymorphism of dopamine receptor D4 (DRD4) and dopamine transporter (DAT) genes in the men with antisocial behaviourand mixed martial arts fighters.*The World Journal of Biological Psychiatry*; 20:5, 402-415.
  88. Ho M. F.,Weinshilboum R. M., (2019). Catechol O-Methyltransferase Pharmacogenomics: Challenges and Opportunities. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 106(2), 281–283.
  89. Zhao., C., Wang., Y., Zhang., B., et al., (2020).Genetic variations in catechol-O-methyltransferase gene are associated with levodopa response variability in Chinese patients with Parkinson's disease. *SciRep* ;10, 9521 .
  90. Aguilera M., Barrantes-Vidal N., Arias B., Moya J., Villa H., Ibáñez MI., Ruipérez MA., Ortet G., Fañanás L., Am J Med., Genet B.,( 2008 Sep 5) . Putative role of the COMT gene polymorphism (Val158Met) on verbal working memory functioning in a healthy population. *Neuropsychiatr Genet*; 147B(6):898-902.)
  91. Porter T, Burnham SC, Milicic L, Savage G, Maruff P, Sohrabi HR, Peretti M, Lim YY, Weinborn M., Ames D., Masters CL., Martins RN., Rainey-Smith S., Rowe CC.,

- Salvado O., Groth D., Verdile G., Villemagne VL., Laws SM., (2019 Jun). *IBRO Rep*; (6):147-152.
92. Białecka M., Kurzawski M., Roszmann A., Robowski P., Sitek EJ., Honczarenko K., Gorzkowska A., Budrewicz S., Mak M., Jarosz M., Gołąb-Janowska M., Koziorowska-Gawron E., Drożdżik M., Sławek J., (2012 Oct) . Association of COMT, MTHFR, and SLC19A1(RFC-1) polymorphisms with homocysteine blood levels and cognitive impairment in Parkinson's disease.. *Pharmacogenet Genomics*; 22(10):716-24.
  93. Paul KC., Rausch R., Creek MM., Sinsheimer JS., Bronstein JM., Bordelon Y., Ritz B., (2016 Apr). APOE, MAPT, and COMT and Parkinson's Disease Susceptibility and Cognitive Symptom Progression. *J Parkinsons Dis*; 6(2):349-59).
  94. Bialecka M., Drozdziak M., Kłodowska-Duda G., et al., (2004 Oct) .The effect of monoamine oxidase B (MAOB) and catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphisms on levodopa therapy in patients with sporadic Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*; 110(4):260-6.
  95. Bialecka M., Drozdziak M., Kłodowska D G., K Honczarenko., (October 2004).The effect of monoamine oxidase B (MAOB) and catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphisms on levodopa therapy in patients with sporadic Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*; 110(4):260-6
  96. Tappakhov A.A., Popova T.E., Govorova T.G., Shnaider N.A., Sapronova M.R., (2018 Jul) . Pharmacogenetics of drug-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):87-92)(Sampaio TF., dos Santos EUD., de Lima GDC., et al., MAO-B and COMT Genetic Variations Associated With Levodopa Treatment Response in Patients With Parkinson's Disease. *J Clin Pharmacol.*; 58(7):920-926.
  97. Pascale E., Purcaro C., Passarelli E., Guglielmi R., Vestri AR ., Passarelli F., Meco G., (2009 Jan 15) .Genetic polymorphism of Angiotensin-Converting Enzyme is not associated with the development of Parkinson's disease and of L-dopa-induced adverse effects. *J Neurol Sci*; 276(1-2):18-21.
  98. Lin JJ., Yueh KC., Lin SZ., Harn HJ., Liu JT., (2007 Jan 31) . Genetic polymorphism of the angiotensin converting enzyme and L-dopa-induced adverse effects in Parkinson's disease.. *J Neurol Sci*; 252(2):130-4.
  99. Ahmed S.S., Husain, R.S., Kumar, S., Ramakrishnan V., (2016). Association between MDR1 gene polymorphisms and Parkinson's disease in Asian and Caucasian populations: A meta-analysis. *J. Neurol. Sci* ; 368 : 255–262.

100. Homann CN., Wenzel K., Suppan K., Ivanic G., Kriechbaum N., Crevenna R., (2002). Sleep attacks in patients taking dopamine agonists : *review. BMJ*; 324: 1483-7.
101. Soares-Da-Silva P., Serrao MP., (2000). Outward transfer of dopamine precursor L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-dopa) by native and human P-glycoprotein in LLC-PK(1) and LLC-GA5 col300 renal cells. *J PharmacolExpTher* ; 293 : 697-704.
102. Vautier S., Lacomblez L., Chacun H., Picard V., Gimenez F., Farinotti R., et al., (2006). Interactions between the dopamine agonist, bromocriptine and the efflux protein, P-glycoprotein at the blood-brain barrier in the mouse. *Eur J PharmSci* ; 27 : 167-74.
103. Uhr M., Ebinger M., Rosenhagen MC., Grauer MT., (2005). The antiParkinson drug budipine is exported actively out of the brain by P-glycoprotein in mice. *NeurosciLett* ; 383 : 73-6.
104. Vautier S., Fernandez C ., et al ., (2006). ABCB1 (P-glycoprotein) and blood-brain barrier: role in neurological diseases and their treatments ; 25 (4) : 225-235.
105. Becker ML., Visser LE., van Schaik RH., Hofman A., Uitterlinden AG., Stricker BH., ((2011 Feb) OCT1 polymorphism is associated with response and survival time in anti-Parkinsonian drug users. *Neurogenetics*; 12(1):79-82.

## **Résumé**

Les progrès de la recherche pour comprendre l'étiologie et la pathogenèse de la maladie de Parkinson (MP) ont pourtant conduit au développement de certaines approches cliniques destinées à traiter les symptômes cognitifs et comportementaux, tels que les troubles de la mémoire et de la perception. Cependant, il existe une hétérogénéité interindividuelle considérable dans les caractéristiques cliniques, l'évolution de la maladie et la réponse au traitement dans la MP, qui peut être expliquée non seulement par le processus de la maladie et les variables cliniques, mais aussi par un impact de facteurs génétiques. La médecine factuelle repose sur de grands essais contrôlés randomisés et sur une médecine moyenne par méta-analyse, qui ignore les différences individuelles. Toutefois, nous sommes maintenant dans les premières phases d'un changement de paradigme en médecine concernant l'individualité et la variabilité. L'objectif de la médecine individualisée est de prédire les réponses des patients à une thérapie ciblée à l'aide de tests diagnostiques basés sur la génétique ou d'autres mécanismes moléculaires, fournissant ainsi le bon médicament à la bonne dose au bon moment.

Mots clés : la maladie de Parkinson, médicaments antiparkinsoniens, pharmacogénétique.

## **Abstract**

The research progress of understanding the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease (PD) has yet lead to the development of some clinical approaches intended to treat cognitive and behavioral symptoms, such as memory and perception disorders. However, there is a considerable inter-individual heterogeneity in clinical features, disease course, and treatment response in PD, which can be explained not only by disease process and clinical variables, but also by an impact from genetic factors. Evidence-based medicine relies on large randomized control trials and meta-analysis-average medicine, which ignores individual differences. Then, we are now in the early phases of a paradigm shift in medicine relating to individuality and variability. The purpose of individualized medicine is to predict patients' responses to targeted therapy using diagnostic tests based on genetics or other molecular mechanisms, thus providing the right drug at the right dose at the right time.

Key words: Parkinson's disease, antiparkinsonian drugs, pharmacogenetics

## الملخص

أدى التقدم البحثي في فهم مسببات مرض باركنسون (PD) ومسبباته إلى تطوير بعض الأساليب السريرية التي تهدف إلى علاج الأعراض المعرفية والسلوكية ، مثل اضطرابات الذاكرة والإدراك. ومع ذلك ، هناك تباين كبير بين الأفراد في السمات السريرية ، ودورة المرض ، والاستجابة العلاجية في PD ، والتي يمكن تفسيرها ليس فقط من خلال عملية المرض والمتغيرات السريرية ، ولكن أيضًا من خلال تأثير العوامل الوراثية. يعتمد الطب المسند بالبيانات على تجارب معاشة ذات شواهد كبيرة وطب متوسط التحليل التلوي ، الذي يتجاهل الفروق الفردية. بعد ذلك ، نحن الآن في المراحل الأولى من نقلة نوعية في الطب تتعلق بالفردية والتنوع. الغرض من الطب الفردي هو التنبؤ باستجابات المرضى للعلاج الموجه باستخدام الاختبارات التشخيصية القائمة على الجينات أو الآليات الجزيئية الأخرى ، وبالتالي توفير الدواء المناسب بالجرعة المناسبة في الوقت المناسب

الكلمات المفتاحية: مرض باركنسون باركنسون نل مرض المضادة الأدوية الدوائية الوراثة علم

## Pharmacogénétique de la maladie du parkinson

Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

### Résumé

. Les progrès de la recherche pour comprendre l'étiologie et la pathogenèse de la maladie de Parkinson (MP) ont pourtant conduit au développement de certaines approches cliniques destinées à traiter les symptômes cognitifs et comportementaux, tels que les troubles de la mémoire et de la perception. Cependant, il existe une hétérogénéité interindividuelle considérable dans les caractéristiques cliniques, l'évolution de la maladie et la réponse au traitement dans la MP, qui peut être expliquée non seulement par le processus de la maladie et les variables cliniques, mais aussi par un impact de facteurs génétiques. La médecine factuelle repose sur de grands essais contrôlés randomisés et sur une médecine moyenne par méta-analyse, qui ignore les différences individuelles. Toutefois, nous sommes maintenant dans les premières phases d'un changement de paradigme en médecine concernant l'individualité et la variabilité. L'objectif de la médecine individualisée est de prédire les réponses des patients à une thérapie ciblée à l'aide de tests diagnostiques basés sur la génétique ou d'autres mécanismes moléculaires, fournissant ainsi le bon médicament à la bonne dose au bon moment.

**Mots-clefs :PARK2,MP , pharmacogénétique, antiparkinsoniens**

**Laboratoires de recherche : Laboratoire de Biologie et génétique Moléculaire du CHUC Laboratoire de biologie moléculaire de la faculté SNV, UFMC.**

**Président du jury :Dr GharzouliRazika (MCA - UFM, Constantine 1).**

**Encadreur : Dr SEDRATI Khadidja(MCB -UFM, Constantine 1).**

**Examineur : MmeBOUDOUKHANEIbtissem(MAA-UFM, Constantine 1).**