

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE**



**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES EN VUE DE
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN
PHARMACIE
THEME DU MEMOIRE**

**MALADIE DE PARKINSON : ETUDE CLINIQUE
ET GENETIQUE DE 70 PATIENTS DE L'EST ALGERIEN**

Rédigé et présenté par :

- Ammi Moussa Soumia
- Ait Hamouda Ines
- Nezali Manel
- Ramoul Abir

Encadré Par :

Pr. Sifi Karima

Membres de Jury :

Pr. Hanachi Sabah

Dr. Zekri Salima



Année universitaire : 2023-2024

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction.....1

Partie théorique

I. La Maladie de Parkinson3

I.1.Histoire de la maladie de Parkinson.....3

I.2. Données épidémiologiques.....5

I.3. Facteurs de risque de la MP.....6

I.3. 1.Facteurs de risque génétiques.....6

I.3.2. Facteurs de risques environnementaux.....7

I.4. Facteurs protecteurs de la MP.....7

1.5. Pathogénie et physiopathologie de la MP.....10

1.5.1. Caractéristiques anatomopathologiques de l'atteinte neuronale au cours de la MP11

I.5.1.1. Rappels anatomiques11

I.5.1.2. Les caractéristiques anatomopathologiques proprement dites de l'atteinte neuronale...12

I.5.1.3. Neuro-pathogénie de la MP.....15

I.5.2. Physiopathologie de la maladie de Parkinson16

I.6. Le diagnostic de la maladie de Parkinson.....21

I.6.1. Les aspects cliniques et la maladie de Parkinson.....22

I.6.1.1. Les symptômes moteurs22

I.6.1.2. Les symptômes non-moteurs.....24

I.6.1.3. Les signes neurovégétatifs24

I.6.1.4. Les autres signes rencontrés dans la MP maladie de Parkinson.....26

I.6.1.5. La classification des patients en fonction de la forme clinique26

I.6.1.6. Les critères diagnostiques de la maladie de Parkinson27

I.6.2. Les aspects génétiques de la maladie de parkinson	28
I.6.2.1. La maladie de Parkinson idiopathique.....	28
I.6.2.2. La maladie de Parkinson héréditaire	29
I.6.2.2.1. Les facteurs génétiques impliqués dans la maladie de Parkinson	29
I.6.2.2.1.1. Les gènes responsables des formes autosomiques dominantes	30
I.6.2.2.1.1. 1. Le gène Synuclein Alpha : SNCA (PARK1 et PARK4).....	30
I.6.2.2.1.1.2. Le gène leucine rich repeat kinase 2: LRRK2 (PARK8).....	32
I.6.2.2.1.1. 2. 1. Identification et localisation génomique du gène LRRK2.....	32
I.6.2.2.1.1. 2. 2. Séquence du gène LRRK2	33
I.6.2.2.1.1. 2. 3. L'ARNm du gène LRRK2.....	34
I.6.2.2.1.1. 2. 4. La protéine codée par le gène LRRK2.....	34
I.6.2.2.1.1. 2. 5. Les mutations et polymorphisme du gène LRRK2 (PARK8) dans la maladie de Parkinson.....	36
I.6.2.2.1.1.2.5. 1. La mutation LRRK2 G2019S.....	36
I.6.2.2.1.1.2.5.2. Place du gène LRRK2 dans la forme autosomique dominante	38
I.6.2.2.1.1.2.5.3. Les corrélations phénotypes/génotypes dans la maladie de Parkinson	39
I.6.2.2.1.1.3. Le gène vacuolar protein sorting 35: VPS35 (PARK17).....	40
I.6.2.2.1.1.4. Acid beta-glucocérébrosidase: GBA.....	40
I.6.2.2.1.1.5. Le gène Ubiquitin hydrolase (PARK5).....	41
I.6.2.2.1.1.6. Autres gènes peu ou non répliqués.....	41
I.6.2.2.1.2. Les gènes responsables des formes autosomiques récessifs	43
I.6.2.2.1.2.1. PRKN.....	43
I.6.2.2.1.2.1. PTEN-Induced Putative Kinase 1: PINK1 (PARK6).....	44
I.6.2.2.1.2.2. Le gène Oncogène DJ1 (PARK7).....	44
I.6.2.2.1.2.3. Les gènes liés au chromosome X	44
I.6.2.2.1.2. 3.1. DYT3.....	45
I.6.2.2.1.2.4. Autres gènes rares.....	45
I.6.2.3. Conseil génétique	46
I.7. Les thérapies de la maladie de Parkinson	46
I.7.1. Traitements médicamenteux	46
I.7.2. Traitement neurochirurgical	51

1.7.3. Nouvelles perspectives thérapeutiques.....	52
---	----

Partie Pratique

1. Patients et matériels	56
1.1. Patients.....	56
1.2. Matériels	57
1.2.1. Consommables.....	57
1.2.2. Appareils	57
2. Méthode	57
2.1 Extraction d'ADN.....	58
2.2 PCR ou amplification de l'exon 41 du gène LRRK2	62
2.3. PCR de séquence.....	69
2.4. Purification PCR de séquences.....	69
2.5. Le Séquençage.....	71
2.6. Analyse statistique.....	74
3-Résultats	75
3.1. Répartition des patients selon le sexe	75
3.2. Répartition des patients selon l'âge	75
3.3. Répartition des patients selon les antécédents familiaux et la consanguinité	76
3.4. Répartition des patients selon les signes cliniques	76
3.4.1. Répartition des patients selon les signes cliniques majeurs de la maladie de Parkinson (La triade parkinsonienne)	76
3.4.2. Répartition des patients selon les signes moteurs de la maladie de Parkinson	77
3.4.3. Répartition des patients selon les signes non moteurs de la maladie de Parkinson	78
3.5. Résultats de l'étude moléculaire réalisée chez nos patients	79
4-Discussion	80
4.1. Le sexe	80
4.2. L'âge	80
4.3. La consanguinité.....	81

4.4. Les antécédents familiaux	81
4.5. Les signes majeurs de la maladie	81
4.6. Les signes moteurs	81
4.7. Les signes non moteurs	82
4.8. Prévalence et incidence de la mutation G2019S LRRK2.....	84
Conclusion	87
Références bibliographiques	89
Abstract	111
Résumé en français	112
ملخص بالعربية	113

Abstract

Introduction:

Parkinson's disease (PD) is the second most common MND after Alzheimer's disease. It is characterised by a progressive degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra of the brain, leading to a significant reduction in dopamine levels in the striatum, a key region for regulating movement, and the accumulation of α -synuclein or Lewy bodies. Clinically, PD manifests itself as a triad of rigidity, resting tremor and kinesia. These motor symptoms are often accompanied by postural disorders, difficulty maintaining balance, and non-motor symptoms such as depression, anxiety, sleep disorders and autonomic dysfunction. Genetically, although the majority of cases are sporadic, around 10-15% of patients have familial forms of the disease. Several genes are involved, including LRRK2 and its G2019S mutation.

Objectives:

- To study the epidemiological and clinical characteristics of patients with Parkinson's disease.
- to search for the G2019S mutation in the LRRK2 gene by PCR/sequencing in patients with PD in eastern Algeria.

Results:

-We collated 70 patients with PD whose clinical-demographic and genetic analysis showed that there is a slight male predominance in the onset of Parkinson's disease. An early age of onset, with a frequency of 51.42% and a medium age of 65.68; 48.57% had a late onset, with a medium age of 49.62.

-Our patients from consanguineous marriages represents 18.57% of cases, and 25.71% had a family antecedent of Parkinson's disease.

-Clinically, rest tremor, akinesia and rigidity were noted one by one in 51.42%, 14.28% and 28.57% of patients respectively.

-For motor signs; Gait disorders were seen in 25.71% , Postural instability 15.71% , Fluctuations 12.85% , Dyskinesia 20% , Dystonia 14.28% .

-For non-motor signs, digestive disorders were observed in 63.33% , Anxiety 40% , Fatigue 35.71% , Memory disorders 28.57% , Sleep disorders 25.71% , Pain 25.71% , Depression 18.57% , Hallucination 14.28% , Falling 11.42% .

After alignment of the patients' sequences with that of exon 41, we found that none of our patients had the G2019S mutation in exon 41 of the LRRK2 gene.

Conclusion:

Although there were limitations of the genetic diagnosis, the analysis of our patients' exon 41 sequences did not reveal any S2019 mutation of the LRRK2 gene. This study has thus provided us with the ability to offer solid genetic counselling

Key words: LRRK2, MP, G2019S mutations, clinical and genetic aspects ,

Research laboratory of biology and molecular genetics Faculty of Medicine Salah Boubnider University Constantine 3

Résumé en français

Introduction :

La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième MND après la maladie d'Alzheimer. Elle est caractérisée par une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques dans la substantia nigra du cerveau, ce qui entraîne une réduction significative des niveaux de dopamine dans le striatum, une région clé pour la régulation des mouvements et l'accumulation de α -synucléine ou corps de Lewy. Sur le plan clinique, la MP se manifeste par une triade : rigidité, tremblement de repos, Akinésie. À ces symptômes moteurs s'ajoutent souvent des troubles posturaux, des difficultés à maintenir l'équilibre, et des symptômes non moteurs tels que la dépression, l'anxiété, les troubles du sommeil et les dysfonctions autonomes. Sur le plan génétique, bien que la majorité des cas de cette affection soient sporadiques, environ 10 à 15 % des patients présentent des formes familiales de la maladie. Plusieurs gènes sont impliqués dont le LRRK2 et sa mutation G2019S.

Objectifs :

- d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques de patients présentant une maladie de Parkinson.
- de rechercher la mutation G2019S du gène LRRK2 par PCR/séquençage chez des patients atteints de MP de l'Est algérien.

Patients et méthodes :

Notre étude est prospective et descriptive a porté sur 70 patients présentant une maladie de parkinson à Chu-Constantine, en recueillant leurs données clinico-démographiques afin de rechercher et identifier la présence de la mutation G2019S du gène LRRK2 par PCR /séquençages.

Résultats :

-Nous avons colligé 70 patients présentant une MP dont l'analyse clinico-démographique et génétiques a montré qu'il existe une légère prédominance masculine dans l'apparition de la MP. Un âge précoce d'apparition de cette dernière avec une fréquence de 51,42% un âge moyen de 65,68 et 48,57% ont débuté la maladie à un âge tardif avec un âge moyen de 49,62.

-Nos patients étaient issus de mariages consanguins dans 18,57% Et dans 25,71% des cas ont présenté des antécédents familiaux de maladie de Parkinson.

-Sur le plan clinique, le tremblement de repos , l'akinésie et la rigidité étaient notés d'une manière isolée respectivement chez 51,42% et 14,28% et 28,57% des patients.

-Pour les signes moteurs ; Les troubles de la marche ont été vus chez 25,71%, Instabilité posturale chez 15,71% , Fluctuations chez 12,85% , Dyskinésie chez 20% , Dystonie chez 14,28% .

-Pour les signes Non-moteurs ; Les troubles digestifs ont été observés chez 63,33% , L'anxiété chez 40% ; La fatigue chez 35,71% , Les Troubles de mémoire chez 28,57% , Troubles du sommeil chez 25,71%, La douleur chez 25,71% , La dépression chez 18,57%,Hallucination chez 14,28%, Chute chez 11,42% .

Après alignement des séquences des patients avec celle de l'exon 41, nous avons constaté qu'aucun de nos patients n'avait présenté la mutation G2019S de l'exon 41 du gène LRRK2.

Conclusion :

Bien que les limitations du diagnostic génétique aient été présentes, l'analyse des séquences de nos patients sur l'exon 41 n'a révélé aucune mutation S2019 du gène LRRK2. Cette étude nous a ainsi dotés de la capacité d'offrir un conseil génétique solide.

Mots clés : LRRK2,MP, Mutations G2019S, aspects cliniques et génétiques ,

Laboratoire de recherche de biologie et génétique moléculaire faculté de médecine université Salah Boubnider 3 Constantine

ملخص بالعربية

مقدمة

يعد مرض باركنسون ثاني أكثر أمراض التنكس العصبي شيوعًا بعد مرض الزهايمر. ويتجلى ذلك من خلال تدمير الخلايا العصبية اللاإرادية وتراكم ألفا سينوكلين (تكون اجسام لوي). تتميز بالثلاثية : الصلابة، ورعاش الراحة، وتعذر الحركة

الأهداف

- دراسة الجوانب السريرية والوراثية لمرضى باركنسون

- بحث وتحديد طفرة G2019S لجينة LRRK2

مرضى وطرق

ركزت دراستنا الوصفية والمستقبلية على 70 مريضًا مصابًا بمرض باركنسون بالمستشفى الجامعي ابن باديس بقسنطينة ،

و جمع بياناتهم السريرية والديموغرافية من أجل البحث عن وجود طفرة G2019S وتحديد وجودها في جينة

LRRK2

نتائج

قمنا بجمع 70 مريضاً مصاباً بداء باركنسون والذين أظهر تحليلهم السريري والديموغرافي والجيني أن هناك هيمنة طفيفة للذكور في مرض باركنسون. السن مبكر لظهور هذا المرض بتردد 51.42%، ومتوسط عمر 65.68 و48.57% بدأ لديهم المرض في سن متأخر بمتوسط عمر 49.62

.كان مرضانا من زواج الأقارب في 18.57% من الحالات وفي 25.71% من الحالات كان لديهم تاريخ عائلي لمرض

باركنسون

سريرياً

لوحظ رعشة الراحة، وتعذر الحركة، والتيبس لدى 51.42% و14.28% و28.57% من المرضى على التوالي

للعلامات الحركية

شوهدت اضطرابات المشي في 25.71%، عدم الاستقرار الوضعي في 15.71%، التقلبات %

14,28 في 12.85%، خلل الحركة في 20%، التوتر

للعلامات غير الحركية

لوحظت اضطرابات الجهاز الهضمي في 63.33%، والقلق في 40%؛ التعب بنسبة 35.71%، فقدان الذاكرة بنسبة

28.57%، مشاكل النوم بنسبة 25.71%، الألم بنسبة 25.71%، الاكتئاب بنسبة 18.57%، الهلوسة بنسبة 14.28%،

السقوط بنسبة 11.42%

بعد محاذاة تسلسل المرضى مع تسلسل إكسون 41، وجدنا أن أيًا من مرضانا لم يُظهر طفرة للإكسون G2019S

في جين LRRK2

خاتمة

على الرغم من وجود عوائق على مستوى التشخيص الوراثي . الا ان تحليل التسلسل لمرضانا على اكسون 41 لم يكشف عن وجود طفرات G2019s في جينة LRRK2. و هكذا زودتنا هذه الدراسة بالقدرة على تقديم استشارات وراثية قوية

الكلمات المفتاحية

G2019، مرض باركنسون، LRRK2 الجوانب السريرية والوراثية،

مخبر أبحاث البيولوجيا الجزيئية والوراثة كلية الطب جامعة صالح بوبنيدر قسنطينة3