La maladie de Parkinson, un trouble neurodégénératif qui continue d'être un défi pour le développement scientifique

Parkinson's disease, a neurodegenerative disorder that continues to be a challenge for scientific development

Sabrina Hadjira¹, Bassim Bouchouf², Ahmed Menad¹, Souad Ameddah¹.

¹ Laboratoire de Biologie et Environnement, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université des Frères Mentouri Constantine1, Algérie.

² Pharmacien Industriel, Secteur privé.

Correspondance à :

Sabrina HADJIRA

hadjira.sabrina1@gmail.com

DOI : <https://doi.org/10.48087/BIMSra.2021.8111>

Historique de l'article :

Reçu le 24 janvier 2020

Accepté le 29 avril 2021

Publié le 04 juin 2021

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

Pour citer l'article :

Hadjira S, Bouchouf B, Menad A, Ameddah S. La maladie de Parkinson, un trouble neurodégénératif qui continu d'être un défi pour le développement scientifique. *Batna J Med Sci* 2021;8(1):59-65. <https://doi.org/10.48087/BIMSra.2021.8111>

RÉSUMÉ

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative chronique associée à une perte progressive de neurones dopaminergiques dans la substance noire pars compacta et au dépôt intraneuronal d'agrégats de protéines insolubles renfermant principalement l' α -synucléine. Les mécanismes pathogènes qui se cachent derrière cette maladie restent insaisissables. Cependant, il est bien admis que les facteurs génétiques et environnementaux contribuent aux processus de la neuro-inflammation et du stress oxydatif jouant un rôle primordial dans la pathogenèse de cette maladie. Étant donné que les thérapies disponibles visent uniquement à soulager les symptômes de la maladie de Parkinson, les scientifiques visent à exploiter la compréhension des processus impliqués dans cette maladie dans le développement de nouvelles pistes pour mieux contrôler sa progression.

Mots-clés : La maladie de parkinson, dopamine, stress oxydant.

ABSTRACT

Parkinson's disease is a chronic neurodegenerative disorder associated to a progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and the intraneuronal deposition of insoluble protein aggregates mainly enclosing α -synuclein. The pathogenic mechanisms that lie behind this disease remain elusive. However, it is well accepted that both genetic and environmental factors contribute to the neuroinflammatory and oxidative stress processes which play an important role in the pathogenesis of Parkinson's disease. Since available therapies aims to relieve the symptoms of the disease only, scientists seek to harness the understanding of the involved processes in this disease in the development of new therapies to positively affect its progression.

Keywords: Parkinson's disease, dopamine, oxidative stress.

INTRODUCTION

La maladie de parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative chronique à progression lente, caractérisée par des symptômes moteurs dont les causes précises restent non identifiables [1]. Elle représente un des troubles neurodégénératifs liés généralement à certain âge classé deuxième après la maladie d'Alzheimer. Sa prévalence est d'environ 1 à 2 % chez les personnes âgées de 55 à 65 ans et atteint 3,5 % chez celles de 80 ans et plus [2]. En 2016, environ 6,1 millions de personnes dans le monde ont été diagnostiquées comme ayant une MP et on estime actuellement que ce nombre a atteint 7 à 10 millions de patients [3].

Cette Pathologie a été décrite pour la première fois en 1817 par le médecin anglais James Parkinson dans sa publication classique (essai sur la paralysie tremblante) [4]. Elle se manifeste par des troubles moteurs (akinésie, rigidité, tremblement au repos et troubles posturaux) ainsi que par une variété de troubles non-moteurs [5, 1]. La principale manifestation pathologique de la MP est la perte sélective relative de neurones dopaminergiques dans la substance noire, ce qui entraîne une diminution significative de la teneur en dopamine (DA) du striatum (ST) [6].

Différents mécanismes sont associés à la neuropathogénèse de la MP et en particulier le dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale, le stress oxydatif, l'apoptose et les processus neuro-inflammatoires [7].

La MP retient de façon importante sur la qualité de la vie. Elle est d'ailleurs la deuxième cause d'handicap moteur chez le sujet âgé, après les accidents cardiovasculaires cérébraux. La méconnaissance de l'étiologie et l'absence de traitements curatifs (les médicaments existant à ce jour visent à en réduire les signes moteurs et à améliorer la qualité de vie du patient) continuent à pousser les chercheurs à déployer d'énormes efforts pour comprendre les mécanismes en cours et trouver des molécules capables de protéger les neurones dopaminergiques de la cascade complexe des dommages [8].

PHYSIOPATHOLOGIE

De nombreuses structures cérébrales ont un rôle important dans le comportement et dans l'élaboration des mouvements, y compris les noyaux gris centraux (i.e. ganglions de la base) dont le déséquilibre joue un rôle déterminant dans la pathogénèse de la MP. Ils comprennent, de chaque côté : le ST (i.e. noyau caudé et putamen), le pallidum (i.e. globus pallidus

interne et externe), le noyau sous-thalamique (STN) et le locus niger (i.e. substance noire pars compacta « SNpc » et pars reticulata « SNpr ») [9]. Les neurones DAergiques de la SNpc (les neurones de la SNpc produisent des catécholamines, principalement la DA) envoient leurs axones le long de la voie nigrostriatale vers le ST (figure 1), où la DA agit pour moduler la signalisation post-synaptique. Le ST comprend une population hétérogène de neurones qui reçoivent des données provenant d'un certain nombre de régions, y compris les cortex moteurs et sensoriels, et utilisent ces informations sous l'influence de la DA pour guider le comportement moteur. La perte substantielle de cette innervation DAergique est responsable des symptômes de la MP [9, 10].

ANATOMOPATHOLOGIE

La MP se caractérise par la perte de neurones dopaminergiques de la SNpc associée à la présence d'inclusions intraneuronales appelées corps de Lewy. Le degré de sévérité des symptômes moteurs corrèle avec l'importance de la perte des cellules nerveuses [11]. On estime qu'au moins 50 % des neurones nigraux doivent dégénérer pour produire des symptômes et, à l'autopsie, la plupart des cas montrent une réduction de plus de 80 %. La disparition des neurones nigraux entraîne une chute progressive des taux de DA dans le ST [11, 12]. La perte de ces neurones, qui contiennent normalement des quantités remarquables de neuromélanine, mène à la découverte neuropathologique macroscopique classique de la dépigmentation du SNpc [13].

LE SYSTÈME DOPAMINERGIQUE

La DA est un neurotransmetteur de la famille des catécholamines qui est produite par les neurones Dopaminergique. Le système DAergique est impliqué dans la récompense, la locomotion, la motivation et de nombreux autres processus [14]. La DA intervient dans plusieurs voies qu'on appelle : les voies Dopaminergique. La voie Nigro-Striatale ou nigrostriée, dans laquelle les neurones Dopaminergique de la SNpc projettent en majorité dans le ST (figure 1), représente 80 % des neurones Dopaminergique centraux. Cette voie est particulièrement impliquée dans la production de mouvements et sa dégénérescence conduit à la MP [15]. Les autres voies (mésolimbique, mésocorticale et tubéro-infundibulaire) sont impliquées dans d'autres rôles tels que la cognition et la sécrétion de certaines hormones.

Biosynthèse de la dopamine

Dans le SNC, elle est synthétisée à partir de l'acide aminé L-Tyrosine (TYR) qui est transmis du sang vers le liquide extracellulaire cérébral puis vers le cytosol des neurones Dopaminergique par des transporteurs d'acides aminés. La biosynthèse de la DA s'effectue en deux étapes, commençant par l'hydroxylation de la TYR via la tyrosine hydroxylase (TH) pour donner la (L)-3,4 dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) qui, à son tour, donne naissance à la DA après une décarboxylation par la DOPA décarboxylase (DDC). La DA synthétisée est facilement séquestrée dans les vésicules synaptiques par l'action du transporteur vésiculaire monoamine 2 (VMAT2). La DA qui fuit des vésicules est désactivée par la monoamine oxydase (MAO) [16, 17].

Figure 1. La perte des neurones dopaminergiques dans la MP [6].

Lors de l'excitation neuronale, la DA est libérée par exocytose dans la fente synaptique pour la transduction du signal. La signalisation s'arrête par réimportation et recyclage dans les neurones pré-synaptiques via le transporteur membranaire sélectif de la DA (DAT) [18], ou par dégradation par la catéchol-O méthyl transférase (COMT), MAO, l'alcool déshydrogénase (ADH) et l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH). Les principaux produits de dégradation de la DA sont l'acide 3,4-dihydroxyphénylacétique (DOPAC) et l'acide homovanillique (HVA).

Il convient de noter que COMT est principalement exprimée par les cellules gliales. Dans les neurones, cette enzyme manque ou se trouve à des taux très bas [14].

Les actions physiologiques de la DA sont médiées par cinq récepteurs couplés aux protéines G, et sur la base de leurs propriétés structurales, pharmacologiques et biochimiques, ces récepteurs ont été regroupés en deux familles soit Récepteurs Dopaminergique de classe **D1** (D1 et D5) ou récepteurs de DA de classe **D2** (D2, D3 et D4). Selon le type de récepteur, la DA peut être stimulante ou inhibitrice [15].

ETIOLOGIE

Bien qu'il soit évident que le vieillissement est le plus grand facteur de risque, la cause exacte de la MP n'est pas encore connue. Elle serait d'origine multifactorielle combinant des facteurs génétiques et environnementaux [2] :

1. Facteurs génétiques

Les chercheurs ont identifié quelques gènes causaux de MP où les mutations génétiques augmentent considérablement le risque. Ces mutations sont néanmoins peu courantes (environ 5 à 10 % des cas de Parkinson) [19]. La MP ne touche pas la totalité des porteurs de ces mutations génétiques, d'autres facteurs doivent jouer un rôle. L'étude de la génétique, cependant, donne aux scientifiques un point de départ pour mieux comprendre la maladie [2].

2. Facteurs environnementaux

Les études épidémiologiques indiquent qu'un certain nombre de facteurs peuvent augmenter le risque de développer une MP.

2.1. Métaux

Plusieurs métaux sont des cofacteurs essentiels pour les enzymes et sont nécessaires pour le fonctionnement optimal de divers processus cellulaires. Cependant, L'exposition professionnelle prolongée aux métaux, en particulier le manganèse, le fer, le mercure, le zinc, l'aluminium, le cuivre et le plomb, peut constituer un facteur de risque de la MP [20].

2.2. Pesticides

L'exposition à des pesticides (Roténone, Paraquat et Maneb, Pesticides Organochlorés, et Pesticides Organophosphates) peut être responsable de la dégénérescence des neurones Dopaminergique participant ainsi au développement de la MP [1, 21]. Ces éléments conduisent à un dysfonctionnement des mitochondries et à l'activation des microglies, induisant donc la production des ERO (espèces réactive oxygénée) et d'ERA (espèces réactives de l'azote) toxiques pour les neurones [22].

3. Combinaison de facteurs

La génétique, l'environnement et le vieillissement interagissent pour provoquer la MP. Pas tout porteur de

mutation génétique liée à la MP ne développera cette maladie. De même, pas toute personne exposée à un pesticide ne sera diagnostiquée. Le rôle de la susceptibilité génétique comme facteur modulateur est souvent évoqué ; en effet, des polymorphismes de certains gènes pourraient intervenir et expliquer que certaines personnes soient plus susceptibles que d'autres aux facteurs environnementaux (interaction gène-environnement) [23].

MECANISMES DE NEURODEGENERATION DANS LA MALADIE DE PARKINSON

De nombreux mécanismes cellulaires ont été proposés comme causes potentielles. Les théories abondent sur les mécanismes cellulaires derrière la destruction des neurones Dopaminergique ainsi que sur la contribution ou la relation existant avec l'autre découverte pathologique répandue, l' α -synucléine (α -Syn) et corps de Lewy [24]. Il pourrait s'agir de l'accumulation des ERO/ERA, d'un déficit énergétique ou métabolique, ou encore d'un processus inflammatoire ou excitotoxique, comme expliqué ci-dessous [25].

1. Altérations de la fonction α -synucléine

Les corps de Lewy contenant de l' α -Syn est la découverte cellulaire répandue dans la MP. La recherche a montré que la surexpression ou l'altération de l' α -Syn peut interférer avec la fonction protéasomique et lysosomale, favoriser les lésions mitochondriales, augmenter les niveaux de fer toxique, limiter la production de DA en interférant avec la TH et aggraver la libération de vésicules présynaptiques neuronales [24, 25].

Récemment, les scientifiques ont découvert que l' α -Syn entrave l'endocytose vésiculaire au niveau du terminal nerveux, une étape clé et essentielle pour la continuité de la transmission nerveuse. Ce processus inhibiteur se produit dans les premiers stades de la MP, avant le début des changements morphologiques tels que la mort des neurones et la perte des fonctions [26, 12]. Le processus de repliement de l' α -Syn peut résulter soit de mutations génétiques, responsables de formes familiales de la maladie, soit de modifications post-traductionnelles de la protéine principalement dues au stress oxydatif/nitrosatif et de dysfonctionnement du système ubiquitine-protéasome (SUP) (figure 2) [27].

Figure 2. Le processus de repliement de l' α -synucléine [27].

2. Auto-oxydation de la dopamine

Le métabolisme pré synaptique augmenté de neurotransmetteurs provoque l'auto-oxydation chimique de la DA et son catabolisme par la MAO conduisant ainsi à la production de RL toxiques et à l'altération de l'état redox des terminaisons nerveuses Dopaminergique dans le ST. L'action de la MAO sur la DA cytosolique (DAC) produit le catécholaldéhyde, 3,4-dihydroxyphénylacétaldéhyde (DOPAL). Le DOPAL est détecté principalement par l'ALDH, pour former le DOPAC, avec le 3,4-dihydroxyph-énylethanol (DOPET), un métabolite mineur formé via l'aldéhyde/aldose réductase. La DAC et le DOPAL s'auto-oxydent spontanément en quinones, ce qui augmente la génération d'espèces réactives de l'oxygène, entraînant une peroxydation lipidique. Le 4-Hydroxynonenal (4HNE), un produit majeur de la peroxydation lipidique, inhibe l'ALDH. DOPAL réticule avec des protéines, augmentant l'oligomérisation de l' α -Syn [28]. Aussi la dopaquinone peut provoquer le dysfonctionnement mitochondrial et celui de l'activité du complexe I (CI) de la chaîne respiratoire [29].

3. Les dépôts de fer

De nombreuses études ont montré une augmentation sélective de la teneur en fer tissulaire dans les cerveaux des PcP (Personne cum Parkinson) [30]. Les cellules Dopaminergique semblent être sélectivement endommagées et sensibles à l'excès de fer qui est impliqué dans des réactions chimiques productrices des radicaux libres (RL) [ex : réaction de Fenton ou catabolisme de la DA elle-même] [31, 32]. La saturation de la neuromélanine, probable réservoir du fer excessif et liant des RL, peut entraîner une plus grande toxicité cellulaire [33]. Il existe également des preuves qui témoignent que le fer peut augmenter les niveaux d'aggrégation d' α -Syn [32]. La découverte récente d'un nouveau mécanisme de mort cellulaire programmée non-apoptotique dépendante du fer, appelée ferroptose, qui prédomine dans la MP, permet à la fois d'expliquer le mécanisme d'action de la chélation du fer tout en ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques de molécules anti-ferroptotiques [30]. La révélation de la ferroptose, une nouvelle variante de mort cellulaire programmée dépendante du fer, prédominante dans la MP, aidera à éclaircir le mécanisme d'action de la chélation du fer, mais ouvre

également de nouvelles pistes de traitements anti-ferroptotiques.

4. Dysfonctionnement mitochondrial

Les troubles mitochondriaux ont été largement impliqués dans les maladies neurodégénératives, y compris la MP [34, 35]. Les mutations liées à la MP pourraient induire un dysfonctionnement mitochondrial (PINK1, Parkin, α -Syn, DJ-1 ou LRRK2). Des études récentes suggèrent que le vieillissement provoque une augmentation des mutations de l'ADN mitochondrial dans les neurones conduisant à une perte d'activité dans le C I et donc un dysfonctionnement mitochondrial [36]. De nombreuses études ont démontré à plusieurs reprises que l'expression et l'activité du C I sont nettement réduites dans la MP [35].

Des modifications dans plusieurs aspects de la biologie des mitochondries ont été liées à la pathogenèse de la MP, telles que: (a) activité réduite du complexe I, (b) production accrue de ERO dérivés des mitochondries, (c) des dommages à l'ADNmt médié par les ERO, (d) échec bioénergétique, (e) libération du cytochrome c médiée par Bax et une activation des voies apoptotiques dépendantes des mitochondries, (f) mitophagie défectueuse, ou (g) une augmentation de la charge mitochondriale de Ca^{2+} [36]. On pense que la SNpc est plus vulnérable au dysfonctionnement du C I par rapport aux autres régions du cerveau. Les dommages oxydatifs aux sous-unités du C I peuvent conduire à son déficit [37, 38].

5. Stress oxydatif

Le stress oxydatif se produit lorsqu'un déséquilibre est formé entre la production d'ERO et l'activité antioxydante cellulaire [39]. La forte teneur en lipides du tissu nerveux, associée à sa forte activité métabolique aérobie, le rend particulièrement vulnérable aux dommages oxydatifs. De plus, les régions du cerveau riches en catécholamines sont exceptionnellement vulnérables à la génération des ERO. Une de ces régions du cerveau est la SN, où un lien a été établi entre l'épuisement des antioxydants et la dégénérescence des tissus [40, 41]. Un stress oxydatif modéré peut déclencher une cascade d'événements menant à la mort des cellules. Les sources principales de ce stress oxydatif générées par les neurones dopaminergiques nigraux sont les ERO produites au cours du métabolisme de la DA, du dysfonctionnement mitochondrial et de la neuro-inflammation (figure 3) [29].

Figure 3. Mécanismes cellulaires possibles attribués au stress oxydatif dans la maladie de Parkinson [29].

La formation excessive d'ERO/ERA dans la MP peut endommager des composants cellulaires essentiels tels que les lipides, les protéines et l'ADN. Les preuves de dommages oxydatifs dans le cerveau des PcP comprennent : l'augmentation de la quantité de produits de peroxydation lipidique, l'augmentation de l'étendue de l'oxydation des protéines [33], et l'augmentation de la concentration en 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine, un produit de l'oxydation de l'ADN [33].

6. L'excitotoxicité et l'homéostasie du calcium

Le concept d'excitotoxicité a également été appliqué à la mort des neurones DAergique. L'excitotoxicité est un processus pathologique d'altération et de destruction neuronale, consécutif à l'hyperactivation par le glutamate au récepteurs N-Méthyl-D-aspartate (NMDA) [35]. En cas de stress énergétique (niveaux d'ATP bas), les neurones peinent à maintenir leur potentiel de membrane ce qui peut entraîner une activation persistante des récepteurs par le glutamate ambiant. Dans la MP, l'excitotoxicité a comme origine d'un déficit énergétique consécutif au dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale. D'autre théorie suggère que les neurones du SNpc pourraient être soumis à une signalisation excessive du glutamate du cortex et du STN [25]. Comme toutes les cellules de l'organisme, les cellules Dopaminergique sont sensibles à une augmentation intracellulaire de concentration en Ca^{2+} libre. Une quantité excessive de Ca^{2+} conduit à la mort cellulaire par de multiples voies potentielles, y compris la dysfonction mitochondriale, le stress oxydatif, la dysfonction du réticulum endoplasmique et la signalisation dérégulée via des enzymes dépendantes du calcium [35].

7. La neuroinflammation (l'Activation gliale)

La neuro-inflammation est caractérisée par des cellules microgliales activées qui sont les cellules immunitaires résidentes du cerveau. La perte neuronale de la MP est associée à une neuro-inflammation chronique, contrôlée principalement par la microglie (figure 4) [39, 42]. Les cellules gliales activées qui expriment iNOS (Oxyde nitrique synthétase inducible) peuvent contribuer à l'augmentation des taux de NO (oxyde nitrique). NO inhibe plusieurs enzymes, y compris les complexes I et IV de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale, conduisant à la génération des ERO [39]. Aussi la microglie activée est une source importante de superoxyde, qui contribue à leur tour au stress oxydatif. Ces cellules peuvent également favoriser la neurodégénérescence en produisant d'autres agents potentiellement toxiques tels que le facteur de nécrose tumoral alpha [43].

8. Disfonctionnement du système ubiquitine-protéasome (SUP)

Le système ubiquitine-protéasome (SUP) est la principale voie par laquelle les cellules se dégradent et éliminent les protéines endommagées et indésirables. Des mutations dans les gènes de la parkine et de l'ubiquitine carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1), qui sont liées à la MP, indiquent un rôle de SUP dans la pathogenèse de la MP. L'inhibition du C I altère également l'activité protéasomale par modification oxydative des composants du protéasome en plus d'augmenter la production de protéines endommagées par oxydation [44].

Figure 4. Un cercle vicieux neuro-inflammatoire qui peut avoir lieu dans la MP [42].

APOPTOSE ET MALADIE DE PARKINSON

L'apoptose est un mécanisme principal dans la MP qui résulte des processus inflammatoires et des troubles cellulaires décrits dans cette maladie ; lésions cellulaires consécutives à un stress oxydatif, accumulation du fer, insuffisance du C I, excitotoxicité, et autres [35, 45]. Bien que les deux voies d'apoptose (extrinsèques et intrinsèques) soient impliquées dans la mort des neurones nigraux, la voie intrinsèque (mitochondriale) semble être la plus importante en raison de la crise énergétique [36, 46]. Cependant un stress oxydant supplémentaire peut activer les voies conduisant à la mort cellulaire. Le fonctionnement altéré des mitochondries peut conduire à la libération de cytochrome C (à l'origine de l'activation de la voie intrinsèque apoptotique) et à la diminution de la production d'ATP. L'apoptose n'est pas le seul mécanisme par lequel les neurones Dopaminergique dégèrent [47].

TRAITEMENTS

1. Traitements médicamenteux

Il n'existe pas actuellement de traitement curatif de la MP. Les objectifs thérapeutiques actuels sont de contrôler les symptômes de la MP, de prévenir les complications motrices et d'atténuer leurs conséquences sur la vie personnelle et sociale de la PcP.

Ces traitements pallient l'insuffisance de DA soit en administrant son précurseur (L-Dopa), soit en fournissant un agoniste de la DA, soit en inhibant la dégradation de la DA (les inhibiteurs des COMT et les inhibiteurs des MAO-B) [48, 49].

2. Traitement chirurgical

Réservée aux patients dont la qualité de vie est altérée du fait de l'échec de contrôle de l'état moteur par les médicaments, la chirurgie (ex: stimulation cérébrale profonde) peut réduire les dyskinésies et les dystonies [49].

CONCLUSION

La compréhension de l'étiologie et du mécanisme neurobiologique de la MP continue d'évoluer. Faire correspondre les connaissances acquises depuis ces recherches avec des progrès similaires en phytothérapie et en neurothérapie pourrait offrir des traitements pour prévenir ou guérir complètement cette maladie.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

- Chin-Chan M, Navarro-Yepes J, Quintanilla-Vega B. Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9:124. doi: 10.3389/fncel.2015.00124.
- Zeng XS, Geng WS, Jia JJ, et al. Cellular and Molecular Basis of Neurodegeneration in Parkinson Disease. *Front Aging Neurosci.* 2018; 10:109. doi: 10.3389/fnagi.2018.00109.
- Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018 Dec 21. Chapter 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536722/> doi: 10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1
- Donaldson IM. James Parkinson's essay on the shaking palsy. *J.R. Coll. Physicians Edinb.* 2015; 45:84–86. doi: 10.4997/JRCPE.2015.118. PMID: 25874837.

- Fougere É. Maladie de Parkinson, améliorer le confort de vie. *Actualités Pharmaceutiques.* 2020; 59(592):14–15. doi:10.1016/j.jactpha.2019.11.009
- Broski SM, Hunt CH, Johnson GB, et al. Structural and Functional Imaging in Parkinsonian Syndromes. *Radio Graphics.* 2014; 34(5):1273-1292. doi:10.1148/rg.345140009
- Goldstein DS, Sullivan P, Holmes C, et al. Determinants of buildup of the toxic dopamine metabolite DOPAL in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2013;126(5):591-603. doi: 10.1111/jnc.12345.
- Salamon A, Zádori D, Szpisjak L, et al. Neuroprotection in Parkinson's disease: facts and hopes. *J Neural Transm. (Vienna).* 2020 May; 127(5):821-829. doi: 10.1007/s00702-019-02115-8.
- Chu H. Synaptic and cellular plasticity in Parkinson's disease. *Acta Pharmacol Sin.* 2020; 415(4):447-452. doi: 10.1038/s41401-020-0371-0.
- Galvan A, Devergnas A, Wichmann T. review: Alterations in neuronal activity in basal ganglia-thalamocortical circuits in the parkinsonian state. *Front Neuroanat.* 2015; 5(9):1-21, DOI:10.3389/fnana.2015.00005.
- Mackenzie, Ian RA. The pathology of parkinson's disease. *BCM J.* 2001; 43 (3):142-147.
- Masato A, Plotegher N, Boassa D, et al. Impaired dopamine metabolism in Parkinson's disease pathogenesis. *Mol Neurodegeneration.* 2019; 14(1):35. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0332-6>.
- Mitrofanis J. Run in the Light Exploring exercise and photobiomodulation in Parkinson's disease. Chapter 1: Parkinson's disease. by Mitrofanis, John. ISBN: 978-1-64327-717-2. IOP ebooks. Bristol, UK: IOP Publishing, 2019; DOI: 10.1088/2053-2571/ab2f70
- Juárez Olguín H, Calderón Guzmán D, Hernández García E, Barragán Mejía G. The Role of Dopamine and Its Dysfunction as a Consequence of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:9730467. doi: 10.1155/2016/9730467.
- Ayano G. Dopamine: Receptors, Functions, Synthesis, Pathways, Locations and Mental Disorders: Review of Literatures. *J Ment Disord Treat.* 2016; 2(2):1-4. <https://doi.org/10.4172/2471-271x.1000120>.
- Jones DR, Moussaud S, McLean P. Targeting heat shock proteins to modulate α -synuclein toxicity. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014; 7(1):33-51. doi: 10.1177/1756285613493469.
- Block ER, Nuttle J, Balcita-Pedicino JJ, et al. Brain Region-Specific Trafficking of the Dopamine Transporter. *J Neurosci.* 2015; 35(37):12845–12858. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1391-15.2015.
- Meiser J, Weindl D, Hiller K. Complexity of dopamine metabolism. *Cell Commun Signal.* 2013; 11(1):34. doi: 10.1186/1478-811X-11-34.
- Kalinderi K, Bostantjopoulou S, Fidani L. The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2016; 134(5):314–326. doi: 10.1111/ane.12563.
- Kwakye GF, Paoliello MM, Mukhopadhyay S, et al. Manganese-Induced Parkinsonism and Parkinson's Disease: Shared and Distinguishable Features. *Int J Environ Res Public Health.* 2015; 12(7):7519-40. doi: 10.3390/ijerph120707519.
- Nandipati S, Litvan I. Environmental Exposures and Parkinson's Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2016; 13(9):881. doi: 10.3390/ijerph13090881.
- Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, et al. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med.* 2007; 64(10):666-72. DOI: 10.1136/oem.2006.027003.
- Moisan F, Elbaz A. Maladie de Parkinson et exposition aux pesticides. *Environ Risque Sante* 2011; 10:372-84.
- Ghosh D, Mehra S, Sahay S, et al. α -synuclein aggregation and its modulation. *Int J Biol Macromol.* 2017; 100:37-54. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.10.021.
- Dexter DT, Jenner P. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radic Biol Med.* 2013; 62:132-44. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.018.
- Eguchi K, Taoufiq Z, Thorn-Seshold O, et al. Wild-Type Monomeric α -Synuclein Can Impair Vesicle Endocytosis and Synaptic Fidelity via Tubulin Polymerization at the Calyx of Held. *J. Neurosci.* 2017; 37(25):6043–6052. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0179-17.2017.

27. Branco DM. Cross-talk between mitochondria and proteasome in Parkinson's disease pathogenesis. *Front Aging Neurosci.* 2010; 2:17. doi: 10.3389/fnagi.2010.00017.
28. Goldstein DS, Sullivan P, Holmes C, et al. Determinants of buildup of the toxic dopamine metabolite DOPAL in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2013; 126(5):591-603. doi:10.1111/jnc.12345
29. Blesa J, Trigo-Damas I, Quiroga-Varela A, Jackson-Lewis VR. Oxidative stress and Parkinson's disease. *Front Neuroanat.* 2015; 9: 91. doi: 10.3389/fnana.2015.00091.
30. Moreau C, Rolland AS, Guyon P. New neuroprotective strategy based on conservative iron chelation in Parkinson's disease. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2019; 203(6):415-423. Doi : 10.1016/j.banm.2019.04.019
31. Sian-Hulsmann J, Mandel S, Youdim MB, et al. The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2011; 118(6):939-57. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.07132. x.
32. Song N, Xie J. Iron, Dopamine, and α -Synuclein Interactions in at-Risk Dopaminergic Neurons in Parkinson's Disease. *Neuroscience Bulletin.* 2018; 34(2): 382-384. doi: 10.1007/s12264-018-0209-7.
33. Mochizuki H, Choong C, Baba K. Parkinson's disease and iron. *J Neural Transm.* 2020; 127(2):181-187. doi: 10.1007/s00702-020-02149-3.
34. Connolly NMC, Theurey P, Adam-Vizi V, et al. Guidelines on experimental methods to assess mitochondrial dysfunction in cellular models of neurodegenerative diseases. *Cell Death Differ.* 2018; 25(3):542-572. doi: 10.1038/s41418-017-0020-4.
35. Levy OA, Malagelada C, and Greene LA. Cell death pathways in Parkinson's disease: proximal triggers, distal effectors, and final steps. *Apoptosis.* 2009; 14(4): 478-500. doi: 10.1007/s10495-008-0309-3.
36. Perier C, Vila M. Mitochondrial biology and Parkinson's disease. *Cold Spring Harb. Perspect Med.* 2012; 2(2):a009332. doi: 10.1101/cshperspect.a009332.
37. Subramaniam SR, Chesselet MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2013; 106:17-32. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.04.004.
38. Scorziello A, Borzacchiello D, Sisalli MJ, et al. Mitochondrial Homeostasis and Signaling in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2020; 12:100. doi: 10.3389/fnagi.2020.00100.
39. Hwang O. Role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Exp Neurobiol.* 2013; 22(1):11-7. doi: 10.5607/en.2013.22.1.11.
40. Singh RP, Sharad S, Kapur S. Free radicals and oxidative stress in neurodegenerative diseases: Relevance of Dietary Antioxidants. *JACM.* 2004; 5(3):218-225.
41. Gaeta A, Hider RC. The crucial role of metal ions in neurodegeneration: the basis for a promising therapeutic strategy. *Br J Pharmacol.* 2005; 146(8):1041-59. doi: 10.1038/sj.bjp.0706416.
42. Rocha NP, de Miranda AS, Teixeira AL. Insights into Neuroinflammation in Parkinson's Disease: From Biomarkers to Anti-Inflammatory Based Therapies. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: Article ID 628192. doi: 10.1155/2015/628192.
43. Duty S, Jenner P. Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 164(4):1357-1391. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01426.x.
44. Dias V, Junn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2013; 3(4):461-91. doi: 10.3233/JPD-130230.
45. Lev N, Melamed E, Offen D. Apoptosis and Parkinson's disease. *Prog Neuro-Psychoph.* 2003; 27(2):245-250. doi: 10.1016/S0278-5846(03)00019-8.
46. Hartmann A, Troade JD, Hunot S, Kikly K, Faucheux BA, Mouatt-Prigent A, Ruberg M, Agid Y, Hirsch EC. Caspase-8 is an effector in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease, but pathway inhibition results in neuronal necrosis. *J Neurosci.* 2001; 21(7):2247- 2255. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-07-02247.2001.
47. Singh S, Dikshit M. Apoptotic neuronal death in Parkinson's disease: Involvement of nitric oxide 2007; 54(2):233-50. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.02.001.
48. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017; 3:17013. doi: 10.1038/nrdp.2017.13.
49. Raza C, Anjum R, Shakeel NUA. Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies. *Life Sci.* 2019; 226:77-90. doi: 10.1016/j.lfs.2019.03.057.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « *l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna* »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la lecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net