



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Echahid Chiekh Larbi Tébessi –Tébessa
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée



Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de **Master**
En : Sciences Biologiques
Option : Pharmacotoxicologie

Présenté par :

M^{elle}. Barkat Asma

M^{elle}. Zouad Baria

Intitulé

**Identification de nouveaux composés naturels pour le
traitement de la maladie de Parkinson en utilisant
l'approche *in silico***

Devant le jury :

Mm. Bouadila Soulef

MAA Université de Larbi Tébessi –Tébessa-

Président

Mm. Benamara Amel

MAA Université de Larbi Tébessi –Tébessa-

Examinatrice

M. Benaïcha Brahim

MCB Université de Larbi Tébessi –Tébessa-

Rapporteur

Date de soutenance : 04/06/2024

Remerciements

Nous sommes ravis de consacrer ces quelques mots en signe de reconnaissance et de profonde gratitude à tous ceux qui, de près ou de loin, ont participé à la réalisation et à la concrétisation de ce travail.

D'abord, nous souhaitons exprimer notre gratitude envers Allah tout-puissant, qui nous a donné la possibilité de mener à bien ce mémoire et de nous guider vers le savoir.

Par la suite, nous exprimons notre profonde gratitude envers ***Dr. Ben Aicha Brahim***, qui occupe le poste de maître-assistant au sein du département de biologie appliquée de la faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie à l'université de Tébessa, pour son accompagnement, son aide, son soutien, sa disponibilité et ses conseils précieux.

Nous souhaitons également exprimer notre gratitude envers ***Dr. Bouadila Soulef***, qui occupe le poste de Maître-assistant au sein du département de biologie appliquée, ainsi que ***Dr. Benamara Amel***, qui occupe le poste de Maître-assistant au sein du département de biologie appliquée de la faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie à l'université de Tébessa, pour l'honneur qu'il nous a fait d'accepter de juger notre travail.

Finalement, nous exprimons notre profonde gratitude envers nos professeurs pour la qualité de l'enseignement qu'ils ont bien voulu nous offrir tout au long de nos études, nous permettant ainsi d'obtenir une formation efficace.

Merci à toutes et tous.

Dédicace

Louange à Dieu seul, Ce modeste travail est dédié spécialement

*À ma chère mère Saida, ma raison de vivre, en témoignage de ma reconnaissance
pour sa patience, son amour et ses sacrifices.*

*À mon cher père Madani pour son amour, son dévouement, ses efforts et ses
prières.*

*À vous, mes parents, je dis merci d'avoir fait de moi celui que je suis aujourd'hui.
Aucune dédicace ne pourra exprimer mes respects, mes considérations et ma
grande admiration pour vous.*

*À mon cher frère, la source de ma force, la joie de ma vie et le secret de mon
bonheur, Abd El basset, que Dieu le guérisse et le protège pour nous, je lui
dédie mon travail à son âme pure et noble.*

*À ma chère sœur unique Salssabil ma moitié et ma compagne de vie, Cette
sœur qui m'aime comme je suis et me supporte, m'aide à me relever, et à avancer.*

*À mon petit frère Zaki avec qui j'ai une complicité de fou, inexplicable, et
unique et pour qui je ferais tout.*

*À mon binôme et à mon adorable Baria pour son amour, son soutien moral et sa
compréhension tout au long de ce projet.*

*À mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour Khawla, Abir, Ayda,
Rayane, Fatima, Rim qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite
plus de succès.*

Pour finir, à tous ceux que j'aime et qui m'aiment, je dédie ce mémoire.

Barakat Asma

Dédicace

*Je dédie ce modeste travail avec grand amour, sincérité, et fierté a tous ceux qui
me sont chers,*

*A mon père TOUFIK, qui a toujours été a mes cotés pour me soutenir et
m'encourager tu resteras*

Toujours mon exemple et mon idole, qui doit ma réussite et tout mon respect.

*A ma chère mère HOURIA, ma raison de vivre pour son amour, ses sacrifices,
son soutien et ses prières.*

*A vous mes parents, quoi que je fasse et quoi que je dise ca serra jamais suffisant,
si j'en suis la*

*Aujourd'hui c'est grâce a dieu et grâce a vous, a votre générosité, votre aide et
votre amour merci.*

*A mes frères Moumen , Aymen qui m'avez toujours soutenu et encouragé
durant ces années d'études .*

*A ma sœur jumelle ASSILA, ma confidente pour ses conseils et son
encouragement tout au long de mes études.*

*A mon binôme ASMA, pour les bons moments qu'on a vécu ensemble pour son
amour, soutien tout au long de ce projet.*

*A mes proches et mes chères amies Kaouther , Samiha , Rim , Fatima en
témoignage de l'amitié sincère qui nous a liée et des bons moments passé
ensemble .pour vos encouragements et vos soutien.*

Zouad Baria

Résumé

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative qui entraîne des troubles de la coordination et des mouvements en générale. Cela se manifeste par une dégradation progressive des cellules nerveuses (dopaminergiques) qui synthétisent la dopamine, une substance chimique indispensable pour le contrôle du mouvement. Dans le cas d'une dégénérescence des cellules nerveuses qui produisent la dopamine, la monoamine oxydase B peut contribuer à accroître la dégradation de la dopamine disponible dans le cerveau, Il est donc essentiel d'étudier et de créer des inhibiteurs de la monoamine oxydase B pour augmenter la sécrétion de la dopamine cela pourrait apporter une amélioration aux symptômes de la maladie de parkinson.

Ainsi, pour cela nous avons réalisé une étude sur 95 ligands potentiellement inhibiteurs de la monoamine oxydase B en utilisant le Docking moléculaire avec le logiciel MOE. Cette méthode permet d'obtenir les positions et les interactions de ces ligands dans le site actif du récepteur la monoamine oxydase B.

Selon les résultats du Docking, nous avons sélectionné 6 ligands les plus efficaces qui présentent des énergies inférieures aux molécules de référence.

Ensuite, afin de vérifier les propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et la prédiction de toxicité de ces ligands nous avons employé les sites swissADME et ProTox-II.

D'après les résultats de l'analyse moléculaire Docking, de filtrage ADME et de la prédiction de toxicité, il est probable que le **Nectandrine b** soit le candidat le plus approprié pour le médicament de la maladie de parkinson.

Mots Clés: Maladie de Parkinson, Monoamine oxydase B, Dopamine, Docking moléculaire, MOE, ADME.

Abstract

Parkinson's disease is a neurodegenerative condition that causes problems with coordination and movements in general. This is manifested by a progressive degradation of the nerve cells (dopaminergic) which synthesize dopamine, a chemical substance essential for the control of movement. In the case of degeneration of the nerve cells that produce dopamine, Monoamine oxidase B can contribute to increasing the degradation of dopamine available in the brain. It is therefore essential to study and create inhibitors of monoamine oxidase B to increase the secretion of dopamine this could bring improvement to the symptoms of Parkinson's disease.

So, for this we carried out a study on 95 ligands potentially inhibiting Monoamine oxidase B using Molecular Docking with the MOE software. This method makes it possible to obtain the positions and interactions of these ligands in the active site of the Monoamine oxidase B receptor.

According to the Docking results, we selected 6 most effective ligands which have lower energies than the reference molecules.

Then, in order to verify the physicochemical, pharmacokinetic properties and toxicity prediction of these ligands we used the swissADME and ProTox-II sites.

Based on the results of molecular docking analysis, ADME filtering and toxicity prediction, it is likely that Nectandrine b is the most suitable candidate for Parkinson's disease drug.

Keywords: Parkinson's disease, Monoamine oxidase B, Dopamine, Molecular docking, MOE, ADME.

ملخص

مرض باركنسون هو حالة تنكس عصبي تسبب مشاكل في التنسيق والحركات بشكل عام. ويتجلى ذلك من خلال التدهور التدريجي للخلايا العصبية (الدوبامين) التي تصنع الدوبامين، وهو مادة كيميائية ضرورية للتحكم في الحركة. في حالة انحطاط الخلايا العصبية التي تنتج الدوبامين، يمكن أن يساهم أوكسيديز مونوامين ب في زيادة تحلل الدوبامين المتوفر في الدماغ، لذلك من الضروري دراسة وإنشاء مثبطات لأوكسيداز أحادي الأمين ب لزيادة إفراز الدوبامين هذا تحقيق تحسن في أعراض مرض الباركنسون.

لذلك قمنا بإجراء دراسة على 95 رابطة من المحتمل أن تثبط أوكسيديز مونوامين ب باستخدام تقنية الإرساء الجزيئي مع برنامج MOE .

تتيح هذه الطريقة الحصول على مواقع وتفاعلات هذه الروابط في الموقع النشط لمستقبل أوكسيديز مونوامين ب.

وفقاً لنتائج الإرساء، اخترنا 6 بروابط أكثر فعالية والتي تحتوي على طاقات أقل من الجزيئات المرجعية.

بعد ذلك، من أجل التحقق من الخواص الفيزيائية والكيميائية والحركية الدوائية والتنبؤ بسمية هذه الروابط، استخدمنا موقعي swissADME و ProTox-II.

استناداً إلى نتائج تحليل الالتحام الجزيئي وتصفية ADME والتنبؤ بالسمية، فمن المحتمل أن يكون Nectandrine b هو المرشح الأكثر ملاءمة لدواء مرض الباركنسون.

الكلمات المفتاحية: مرض باركنسون، أوكسيديز مونوامين ب، الدوبامين، الالتحام الجزيئي،

ADME، MOE.

Liste des abréviations

- **2D**: 2 Dimensions.
- **3D**: 3 Dimensions.
- **3-OMD** : 3-O-méthyl-dopa.
- **AD** : autosomale dominant.
- **ADME**: Absorption, distribution, métabolisme, élimination.
- **ADN**: acide désoxyribonucléique.
- **AR** : autosomale récessif.
- **BBB**: barrière hémato-encéphalique.
- **C**: Chromosome.
- **COMT** : catéchol-O-méthyltransférase.
- **CSp3**: Fraction Csp3.
- **CYP**: Cytochrome P.
- **DAT-Scan** : scintigraphie cérébrale à l'ioflupane.
- **DL50**: Dose létale 50.
- **EHS** : Etablissement hospitalier spécialisé.
- **FAD** : flavine adénine dinucléotide.
- **GI**: Gastro-intestinal.
- **H₂O₂** : Peroxyde d'hydrogène.
- **HBA**: Nombre. Accepteurs de liaison H.
- **HBD**: Nombre. Donateurs d'obligations H.
- **Hz**: Hertz.
- **IC50**: Concentration inhibitrice 50.
- **IRM** : L'imagerie par résonance magnétique.
- **LogP**: Log Po/w (XLOGP3).
- **MA** : maladie Alzheimer.
- **MAO** : Monoamine oxydase.
- **MAO-A** : Monoamine oxydase A.
- **MAO-B**: Monoamine oxydase B.
- **MNs** : Les maladies neurodégénératives MNs.
- **MOE**: Environnement d'exploitation moléculaire.
- **MP** : La maladie de Parkinson.

- **MPTP:** 1-méthyl-4- phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine.
- **MR:** Réfractivité molaire.
- **MW:** Poids moléculaire.
- **NROT:** Nombre. Obligations rotatives.
- **OMS:** Organisation mondiale de la santé
- **ORL:** Oto-rhino-laryngologiste.
- **PDB:** Banque de données des protéines.
- **PEA:** Phényléthylamine.
- **p-gp :** P-glycoprotéine.
- **PNS :** Le système nerveux périphérique.
- **Protox:** Prédiction de la toxicité.
- **QSAR:** Relation quantitative structure-activité.
- **RMSD:** Calcul de la racine quadratique moyenne.
- **ROS :** Les espèces réactives oxygénées.
- **SCP:** Stimulation cérébrale profonde.
- **SNC :** Le système nerveux central.
- **TPSA:** Surface polaire topologique.

Liste des figures

N° de figure	Titre de figure	Page
01	Exemples de maladies neurodégénératives et les zones du système nerveux qu'elles affectent.	09
02	Origine de la maladie de parkinson.	10
03	Accumulation de fer dans la SN des patients parkinsoniens.	14
04	Physiopathologie des mécanismes mis en jeu dans la maladie de Parkinson.	16
05	Illustration de l'attitude générale d'un patient atteint de la maladie de parkinson.	18
06	la synapse dopaminergique et les points d'impacts pharmacologiques.	21
07	Stratégies thérapeutiques dans la maladie de Parkinson approches thérapeutiques dans la maladie de Parkinson.	22
08	Désamination oxydative des amines par les MAO.	25
09	Structure du Monoamine oxydase B.	26
10	Structure du site actif de la MAOB humaine avec l'inhibiteur Isatin (en vert).	27
11	Un modèle pour la liaison du substrat au MAOB.	27
12	Désamination oxydative de la dopamine par la MAOB.	28
13	Structure du Saffinamide.	29
14	Structure de l'Isatin.	30
15	Structures des dérivés de l'Indazole-5-carboxamides.	30
16	La structure de Chromone.	31
17	Structure de Sélégiline.	31
18	Structure de rasageline.	31
19	Structure de l'iproniazide.	32
20	Structure du Pargyline.	32
21	Aperçu des méthodes de Drug Design assistées par ordinateur et de leur rôle dans la découverte de médicaments.	37
22	La fenêtre de logiciel MOE.	39
23	L'interface graphique du site web de base de données PDB.	39
24	L'interface visuelle du site web de PubChem.	40
25	Page principale de SwissADME.	41
26	Site principal du serveur ProTox-II.	41
27	La structure 3D de la MAOB.	42

28	Les interactions de l'Etoposide dans le site actif.	50
29	Les Interactions de la Niaziminin dans le site actif.	51
30	Les Interactions de cichoric acid dans le site actif.	51
31	Les interactions de Naringin dans le site actif.	52
32	Les Interactions de Tetrandrine dans le site actif.	52
33	Les Interactions de Nectandrine b dans le site actif.	53

Liste des tableaux

N° de tableau	Titre du tableau	Page
01	Gènes impliqués dans les formes mono géniques de la maladie de Parkinson et de parkinsonisme.	13
02	Traitement des signes non moteurs.	21
03	Principaux programmes de Docking moléculaire.	35
04	Les micro-ordinateurs utilisés et leurs caractéristiques.	38
05	Les Quatre-vingt-quinze ligands préparés.	43
06	Les résultats du Docking.	47
07	Propriétés physicochimiques des ligands.	53
08	Druglikeness et la biodisponibilité des ligands.	54
09	Résultats pharmacocinétique des ligands.	55
10	Les Résultats de prédiction de toxicité.	56

Remerciements	
Dédicace	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	

Table des matières

Introduction

Partie bibliographique

Chapitre I : les maladies neurodégénératives (la maladie de Parkinson)

1. Généralité	7
2. Définition des maladies neurodégénératives.....	7
3. Les causes des troubles dégénératives du système nerveux.....	8
4. Les principales maladies neurodégénératives.....	8
5. La maladie de Parkinson (MP).....	10
5.1.Épidémiologie.....	11
5.2.Étiologie et physiopathologie.....	11
5.3.Diagnostic de la maladie de Parkinson.....	17
5.4.Traitement de la maladie.....	19

Chapitre II : La monoamine-oxydase B

1. Généralité.....	25
1.1. Monoamine-oxydase A.....	25
1.2. Monoamine-oxydase B.....	26
2. Monoamine-oxydase B.....	26
2.1. Structure.....	26
2.2. Site actif MAO-B.....	27
2.3. Mode d'action MAO-B.....	28
2.4. Les inhibiteurs de la MAO-B.....	28
2.4.1. Les inhibiteurs réversibles.....	29
2.4.2. Les inhibiteurs irréversibles.....	31

Chapitre III : Docking moléculaire

1. Docking moléculaire.....	34
2. Les outils de Docking moléculaire.....	34
2.1.Ligands.....	34
2.2.Récepteur.....	35
2.3.Le Docking Ligands-Protéine.....	35
3. Les programmes du Docking moléculaire.....	35

Partie Pratique

Matériels et Méthodes

I. Matériels et Méthodes.....	37
1. Introduction.....	37
2. Matériels.....	38
2.1 Microordinateur.....	38
2.2 Logiciel utilisé.....	38
II. Méthodologie de calculs.....	42
1. Préparation de protéine.....	42
2. Préparation de ligand.....	42
3. Le Docking moléculaire.....	44

Résultats et Discussion

I. Résultats et Discussion.....	47
1. Résultat de Docking.....	47
2. Les interactions de 2D des ligans dans le site actif.....	50
2.1 Etoposide.....	50
2.2 Niaziminin.....	50
2.3 Cichoric acid.....	51
2.4 Naringin.....	51
2.5 Tetrandrine.....	52
2.6 Nectandrine b.....	52
3. FiltrageADME.....	53
4. Prédiction de toxicité.....	56
Conclusion générale.....	58

Références

Introduction générale

Introduction générale

Les maladies neurodégénératives (MNs), telles que la maladie de Parkinson, sont des démences qui provoquent une dégénérescence et/ou une mort progressive des cellules nerveuses du système nerveux central (SNC). Le taux de démence connaît une augmentation constante à travers le monde. Il est urgent de traiter les MNs, puisque l'OMS estime que, dans 20 ans, les MNs qui touchent principalement les fonctions motrices seront, après le cancer, la deuxième cause de décès la plus courante, après les maladies cardiovasculaires. **(El Aissouq, 2023).**

La maladie de Parkinson se manifeste par une lésion située dans le mésencéphale, au niveau de la substance noire (locus niger). L'intensité des symptômes moteurs est liée à l'ampleur de la dégradation des cellules nerveuses dans cette zone, cependant. Dans le noyau dorsal du vague et le locus ceruleus, également présent. Les catécholamines, principalement la dopamine, sont produites par les neurones de ces régions et leur disparition entraîne une diminution progressive des niveaux de dopamine dans le striatum. **(Antoine-Flavien et al., 2009).**

Les neurones se dégradent progressivement dans la maladie de Parkinson, ce qui entraîne une diminution de la dopamine. Le contrôle des mouvements, en particulier ceux qui sont involontaires, est facilité par la dopamine, qui a pour effet naturel d'augmenter le diamètre des artères du cœur, de l'intestin et surtout des reins. **(Née Soufi ,2016).**

Dans le cerveau, la substance nigra pars compacta est beaucoup plus vulnérable à un stress oxydatif, en particulier en raison du catabolisme de la dopamine par la MAOB, ainsi que de la présence élevée de fer,... Des éléments susceptibles d'encourager la maladie de Parkinson. Effectivement, il a été démontré que les patients souffrant de la maladie présentent une augmentation de la peroxydation des lipides et du phénomène d'oxydation dans la substance noire. **(Dahcheh ,2019)**

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) peuvent potentiellement être utilisés comme médicaments. Deux sous-types ont été identifiés pour la MAO de Parkinson : la MAO-A et la MAO-B. Les médicaments prescrits pour traiter la dépression et l'anxiété sont les inhibiteurs de MAO-A, tandis que les inhibiteurs de la MAO-B sont utilisés avec la L-Dopa pour traiter les symptômes de la MP.

L'inhibition de la MAO-B est supposée ralentir l'évolution de différentes maladies neurodégénératives, ce qui suggère que des inhibiteurs sélectifs de la MAO-B peuvent être efficaces dans le traitement de la maladie de Parkinson et éventuellement de la maladie d'Alzheimer. **(Née Soufi ,2016).**

Introduction générale

Le domaine de la recherche et du développement d'un nouveau médicament est très vaste et utilise des techniques scientifiques issues de différents domaines pour aider à concevoir et développer de nouveaux agents thérapeutiques. L'évolution de la médecine moderne et la lutte contre les maladies sont influencées par ce processus complexe. **(El Aissouq, 2023).**

Au fil des 20 dernières années, grâce à l'évolution des outils informatiques, la modélisation moléculaire, en particulier le Docking moléculaire (assemblage ou amarrage moléculaire), a rapidement été intégrée dans le domaine de la recherche biologique. On peut le décrire comme la quête du meilleur équilibre entre deux molécules. L'objectif principal du Docking moléculaire est de prédire la conformation (position et orientation relative) la plus favorable du ligand au sein de son récepteur, ce qui peut être utilisé pour optimiser les molécules et analyser les bases de données respectives.

Il est possible de trouver et de développer de nouvelles substances médicamenteuses en utilisant des bases de données contenant des millions de composés pour une même protéine cible, ce qui ne serait pas possible en biologie traditionnelle. En général, la cible est une protéine et le ligand peut être une molécule organique de petite taille. **(Née Soufi ,2016).**

Le Docking moléculaire permet de déterminer de nouvelles molécules susceptibles de se lier à la **MAO-B** et de **l'inhiber**, ce qui entraînerait une augmentation des niveaux de dopamine et une amélioration des symptômes de la maladie de Parkinson. Il serait également possible d'utiliser le Docking moléculaire pour repérer des molécules susceptibles de se lier à d'autres cibles biologiques impliquées dans la maladie de Parkinson, comme les récepteurs de dopamine ou les enzymes impliquées dans la dégradation de la dopamine.

L'objectif de cette étude est de développer de nouvelles substances thérapeutiques pour le traitement de la maladie de Parkinson en utilisant le criblage *in silico* qui est utilisée pour tester de nombreuses substances afin d'identifier celles qui pourraient avoir un effet bénéfique dans le traitement de la MP et des analyses bioinformatiques pour étudier la structure et les interactions des molécules, ce qui peut aider à prédire l'efficacité d'un médicament potentiel.

Le manuscrit de ce mémoire est divisé en deux parties. La première partie propose une synthèse bibliographique **(Partie Bibliographique)**, et la seconde partie regroupe les travaux effectués au cours de cette recherche **(Partie Pratique)**.

La première partie intitulée Partie Bibliographique est constituée de trois chapitres

Introduction générale

- Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique sur les différentes maladies neurodégénératives, notamment la maladie de Parkinson MP qui provoque une dégradation progressive des neurones, ce qui entraîne une diminution de la dopamine
- Le deuxième chapitre présente la cible biologique thérapeutique la monoamine oxydase B (MAO-B) et leur mode d'action, dans ce chapitre, Nous avons examiné les inhibiteurs de la MAO-B qui exercent une action spécifique sur la MAO-B afin de contrôler les niveaux de dopamine.
- Dans le troisième chapitre, nous examinons une étude de la littérature sur le Docking moléculaire et ses divers outils.

La deuxième partie (**Partie Pratique**), nous avons exposé les divers matériels et méthodes employés dans cette étude, ainsi que les résultats obtenus, après on a discuté ces résultats.

Finalement, une conclusion globale a pour but de récapituler les points principaux abordés et mettre en évidence les résultats obtenus.

Partie bibliographique

Chapitre I :
Les maladies
neurodégénératives (la
maladie de Parkinson)

1. Généralité

Les maladies neurodégénératives regroupant plus de 600 maladies affectant le système nerveux. Les maladies contribuent largement à l'hospitalisation, au placement en institution, à la dépendance et à l'invalidité. Elles sont définies comme des maladies pouvant avoir une origine génétique, héréditaire, ou occasionnellement héréditaire ou parfois aléatoire. Ils se caractérisent par un dysfonctionnement progressif du système nerveux ainsi que par une dégénérescence neuronale ou une accumulation de myéline. Des circonstances telles que l'alcoolisme, un traumatisme ou un accident vasculaire cérébral peuvent provoquer ces maladies. De plus, les toxines environnementales, les produits chimiques et les virus sont impliqués. **(Marielle, 2020).**

Ils ont un impact significatif sur la qualité de vie des personnes touchées et de leurs proches et soignants. **(Marielle, 2020).**

Les maladies les plus courantes sont la démence (principalement la maladie de Parkinson) et la maladie d'Alzheimer, mais il en existe d'autres. **(Marielle, 2020).**

2. Définition des maladies neurodégénératives

Les maladies neurodégénératives souvent appelées « neuro-évolutives » «maladies neuro-évolutives », touchent environ 33 millions de personnes dans le monde. Ils sont à long terme de maladies débilitantes qui ont un lien quelque peu direct avec le vieillissement, des facteurs génétiques et environnementaux identifiés et une évolution généralement lente. **(François, 2022).**

Les maladies connues sous le nom de maladies neurodégénératives affectent principalement les neurones du cerveau humain, provoquant une dégénérescence progressive des cellules nerveuses, Cela peut entraîner des problèmes de mouvement (ataxies) ou de fonctionnement mental (démences). **(Gilles, 2023).**

Un trouble dans lequel les cellules du système nerveux central cessent de fonctionner et finissent par mourir est connu sous le nom de maladie neurodégénérative. Les neurones sont des cellules nerveuses qui constituent les composants du système nerveux, qui comprend la moelle épinière et le cerveau. Ils ne peuvent pas se multiplier, de sorte que l'organisme ne peut pas les remplacer lorsqu'ils sont endommagés. Ces neurones jouent non seulement des rôles tels que le langage, la motricité, les sens et la prise de décision, mais aussi des fonctions vitales telles que la respiration, l'alternance veille/sommeil, le rythme cardiaque. **(Guevara et al ., 2023).**

L'objectif de la recherche sur les maladies neurodégénératives est de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents, de développer des techniques de diagnostic plus précises et d'identifier des traitements efficaces pour ralentir ou arrêter la progression de ces maladies.

3. Les causes des troubles dégénératives du système nerveux

Les maladies neurodégénératives est dite multifactoriels car elles peuvent être causé par plusieurs facteurs on distingue :

- **Facteurs génétiques**

Certaines maladies tels que La maladie de Huntington et la maladie d'Alzheimer et le résultat des mutations génétiques dans certains gènes.

- **Facteurs environnementaux**

L'exposition prolongée aux toxines et les métaux lourds et les pesticides ou d'autres substances peuvent provoquer des maladies neurodégénératives

- **Âge**

L'augmentation du risque a développé les maladies neurodégénératives augmente au fur et a mesure avec l'âge

- **Inflammation chronique**

Les infections chroniques et les maladies auto immunes jouent un rôle dans le développement des maladies neurodégénératives

- **Déficit neurochimique**

Est un déséquilibre dans les neurotransmetteurs, comme dans la maladie de parkinson, une diminution de la dopamine qui est le neurotransmetteur important pour le contrôle de mouvement

- **Accumulation des protéines anormales**

Ils peuvent être des accumulations des protéines dans le cerveau dans certaines maladies neurodégénératives

4. Les principales maladies neurodégénératives

Les principales maladies neurodégénératives

- **maladie d'Alzheimer**

Les principaux symptômes comprennent une perte de mémoire (y compris la mémoire récente), une confusion temporelle ou spatiale, une modification de l'humeur et du comportement, et des difficultés linguistiques. (Guevara et al ., 2023).

- **maladie de Parkinson**

La maladie est longtemps asymptomatique et lorsque des symptômes apparaissent, ils sont principalement associés à une akinésie (une lenteur des mouvements), une hypertonie (une raideur des muscles et donc des membres) ainsi que des tremblements liés au repos. (Guevara et al., 2023).

- **sclérose latérale amyotrophique (SLA)**

La pathologie se traduit par une paralysie des muscles des bras, des jambes, de la sphère ORL et de l'appareil respiratoire, rendant les mouvements, la respiration et l'alimentation difficiles. (Guevara et al., 2023).

- **maladie à corps de Lewy**

Il se caractérise par des problèmes cognitifs, des hallucinations, des sautes d'attention et des sautes de problèmes moteurs (semblables à ceux de la maladie de Parkinson) (Guevara et al., 2023).

- **La chorée de Huntington**

Est une maladie héréditaire qui se manifeste d'abord par des spasmes ou des saccades occasionnelles ; elle évolue vers l'émergence de mouvements involontaires de type athétose et de plus en plus importants, liés au déclin mental et à la mort (Hector, 2022).

Les caractéristiques communes de ces maladies incluent une perte progressive de cellules nerveuses et des altérations dans la fonction du système nerveux central. Chaque maladie a ses propres symptômes, mécanismes sous-jacents et progression, malgré des similitudes (Hector, 2022).

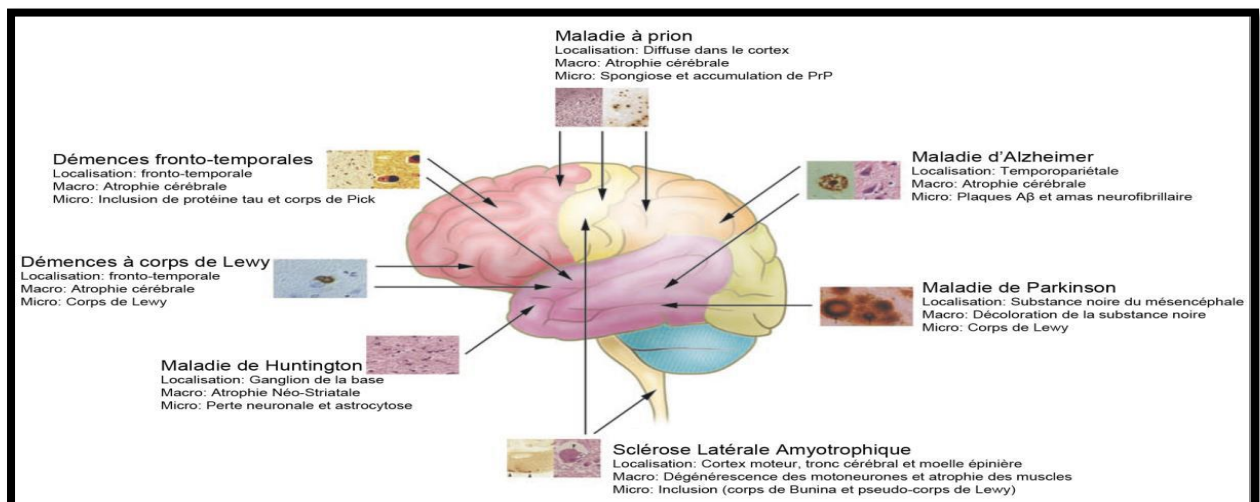


Figure 1 : Exemples de maladies neurodégénératives et les zones du système nerveux qu'elles affectent. Macro : Observation macroscopique – Micro : Observation microscopique. Adapté de: Bertram and Tanzi, 2005. (Thomas, 2012).

5. La maladie de Parkinson (MP)

Définition

Est une maladie du cerveau qui provoque des problèmes moteurs, des troubles de santé mentale et du sommeil, ainsi que des douleurs et d'autres problèmes de santé.

La perte progressive des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriatale est le signe d'une maladie de Parkinson. Des lésions dégénératives peuvent également être trouvées dans d'autres noyaux sous-corticaux, non dopaminergiques et/ou dans le cortex. Cela explique la survenue d'autres signes moteurs (signes axiaux) et non moteurs (troubles cognitifs) résistants au traitement dopaminergique, ce qui entraîne un taux élevé d'invalidité et nécessite des soins. (Sammour, 2020).

➤ La maladie de Parkinson est considérée comme

- La deuxième maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer.
- La deuxième cause de handicap moteur d'origine neurologique chez les personnes âgées après les accidents vasculaires cérébraux.
- Le deuxième plus grand nombre de décès au monde.
- La majorité des hommes (1,56 fois plus touchés que les femmes).

La maladie de Parkinson se manifeste par une lésion localisée dans le mésencéphale au niveau de la substance noire (locus niger) pars compacta. L'importance de la perte de cellules nerveuses dans cette région, ainsi que dans le noyau dorsal du vague et le locus ceruleus, est corrélée à la gravité des symptômes moteurs. Les neurones de ces régions produisent des catécholamines, principalement de la dopamine, et la disparition de ces neurones entraîne une diminution graduelle des taux de dopamine dans le striatum. (Antoine-Flavien et al., 2009).

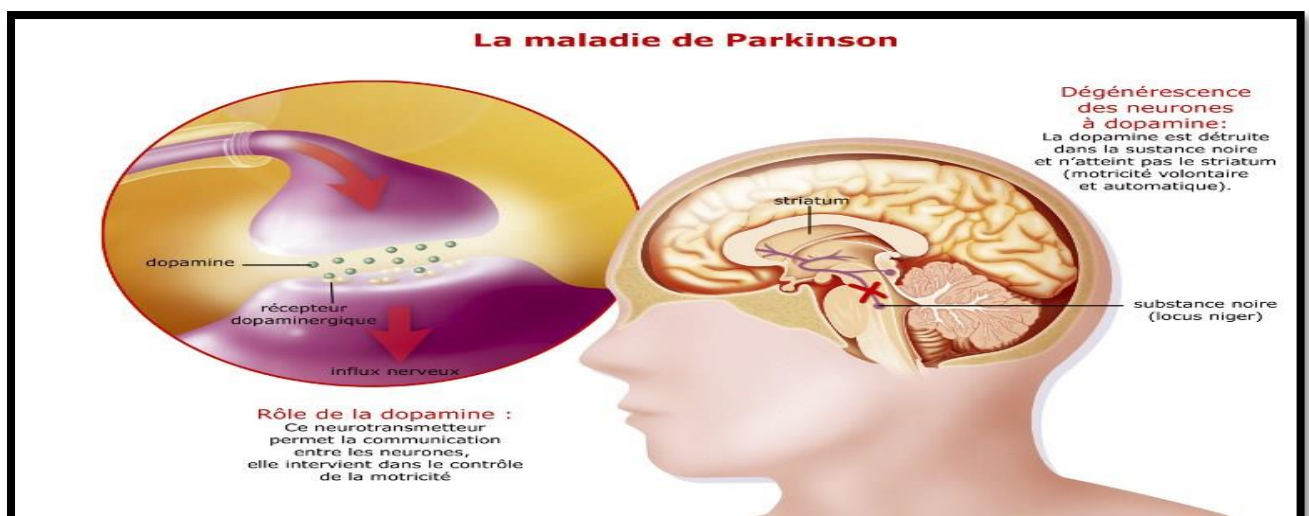


Figure 2 : Origine de la maladie de parkinson. (Chevalier, 2018).

5.1 Épidémiologie

- James Parkinson a décrit la maladie de Parkinson pour la première fois en 1817 sous le nom de paralysie agitante.
- La présence de 150 pour 100 000 personnes dans la population générale, avec un pourcentage croissant de 1,5 % au-delà de 65 ans en raison du vieillissement de la population.
- Il commence généralement à l'âge de 60 ans, mais il peut survenir à tout âge (10 % avant 40 ans).
- On estime actuellement que presque deux millions de personnes souffrent de la maladie de Parkinson, avec plus de vingt mille nouveaux cas diagnostiqués chaque année. La maladie de Parkinson affecte 5 million de personnes dans le monde. D'ici 2030, cette quantité pourrait doubler. **(HANNACHI, 2020).**
- Il y avait 488 cas de patients qui ont été colligés, et 122 (25% des cas) ont commencé leur maladie avant 50 ans. La maladie a commencé à un âge moyen de 33,44 à 5,509, avec le plus jeune patient âgé de 34 ans. Le ratio de sexe est de 2/1. 65 % des individus ne sont pas consanguins tandis que 35 % sont consanguins. Dans notre série de 23 cas index (18,85 %) atteints de maladie de Parkinson ont rapporté des cas similaires dans la famille, dont 30 patients (24,59 %) avaient moins de 50 ans. **(Benmahdjoub, 2022).**
- En raison de facteurs génétiques, environnementaux et démographiques, l'épidémiologie de la maladie de Parkinson peut varier d'une région à l'autre. Les études épidémiologiques dans une région donnée fournissent des informations sur la prévalence, l'incidence, les caractéristiques démographiques et d'autres facteurs de la maladie.
- Deuxième cause de handicap moteur chez les personnes âgées après un accident vasculaire cérébral. **(HANNACHI, 2020).**

5.2 Étiologie et physiopathologie

A. Étiologie

Les scientifiques continuent de chercher les causes réelles de la maladie de Parkinson. La cause de la disparition des neurones dopaminergiques de la substance noire est le sujet de recherche.

La diminution de la dopamine Les symptômes de la maladie de Parkinson sont causés par la mort progressive de certaines cellules nerveuses d'une zone du cerveau appelée substance noire.

Comme de nombreuses maladies neurologiques, la maladie de parkinson est appelée multifactorielle. Ces dernières années, de nombreux facteurs environnementaux et prédispositions génétiques qui augmentent le risque de contracter la maladie ont été identifiés, parmi lesquels :

- **Facteurs Sporadiques**

Le principal facteur de risque pour ces maladies neurodégénératives demeure l'âge. Cependant, il est aujourd'hui suggéré qu'une combinaison de facteurs environnementaux et génétiques est responsable des pathologies, faisant de la maladie de Parkinson une affection multifactorielle avec la plupart des formes sporadiques (90 %) probablement liées au vieillissement. Lorsque Langston et ses collègues ont découvert en 1982 que le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) était la cause d'une condition neurologique profonde et irréversible presque impossible à distinguer de la MP chez des toxicomanes de la côte ouest des États-Unis, des facteurs environnementaux ont été fortement suspectés . Depuis ces résultats, des recherches épidémiologiques ont exploré la possibilité d'une surexposition des patients atteints de la maladie de Parkinson à des agents chimiques de structure similaire au MPTP, tels que certains insecticides et pesticides. La plupart des cas de MP ont probablement une étiologie multifactorielle, le résultat d'une combinaison d'un environnement nocif et protecteur et de facteurs génétiques, bien que le parkinsonisme puisse rarement être causé par une mutation d'un seul gène ou une exposition environnementale. Un risque accru de MP a été associé à des pesticides, des solvants, des polychlorés biphényles et des traumatismes crâniens. Les comportements et les facteurs de mode de vie tels que le tabagisme et la consommation de caféine ont été le plus souvent liés à un risque plus faible de MP. **(Benjamin ,2022).**

De plus, la MP peut être causée par des facteurs environnementaux, comme les herbicides ou les pesticides, qui provoquent un stress oxydatif, des dommages à l'ADN et la mort neuronale. **(Badanjak et al., 2021).**

- **Facteurs génétiques : 15 % des patients auraient des antécédents familiaux.**

Depuis quelques années, avec l'avènement de nouvelles technologies de pointe dans le domaine de la génétique moléculaire, de nombreux groupes d'études ont révélé d'importantes influences génétiques sous-jacentes au développement de la maladie de Parkinson, qui était auparavant considérée comme une maladie purement sporadique. Le gène

PARK1 (4q21) codant pour la protéine α -synucléine, qui est physiologiquement abondante dans les neurones, a été l'un des premiers gènes identifiés. Le gène PARK2 (6q25.2-27), codant pour la protéine Parkine, est un autre gène impliqué dans la pathogénèse de certaines formes familiales. La maladie de Parkinson, une forme rare de maladie autosomique récessive, est causée par l'activité E3-ubiquitine ligase de cette protéine. Des mutations ont également été découvertes dans le gène PARK5 (4p14) codant pour la protéine UCH-L1 ; cette protéine, tout comme la Parkine, joue un rôle essentiel dans le système ubiquitine-protéasome. La découverte de mutations de ces gènes dans des cas de parkinsonisme suggère que la dysfonction de ce système aurait un impact significatif sur le développement de la maladie. (Antoine-Flavien et al., 2009).

Tableau 1 : Gènes impliqués dans les formes mono géniques de la maladie de Parkinson et de parkinsonisme. (Benjamin ,2022).

Désignation et référence	Transmis	Précédente nomenclature
Maladie de Parkinson		
PARK-SNCA	AD	PARK1/4
PARK-LRRK2	AD	PARK8
PARK-VPS35	AD	PARK17
Formes juvéniles de maladie de Parkinson		
PARK-Parkin	AR	PARK2
PARK-PINK1	AR	PARK6
PARK-DJ1	AR	PARK7
Parkinsonisme		
PARK-ATP13A2	AR	PARK9
PARK-FBXO7	AR	PARK15
PARK-DNAJC6	AR	PARK19
PARK-SYNJ1	AR	PARK20

AD : autosomale dominant ; AR : autosomale récessif.

B. PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de la maladie de Parkinson implique des changements cellulaires et moléculaires dans des zones spécifiques du cerveau. Les principales caractéristiques comprennent la dégénérescence des cellules nerveuses, la production réduite de dopamine et la formation de corps de Lewy.

Il existe Trois types de lésions neuropathologiques sont décrits dans cette maladie:

➤ **Lésions dopaminergiques**

La survenue de corps de Lewy dans la substance noire, plus précisément dans la partie ventrale, est étroitement liée aux lésions dopaminergiques et à la neurodégénérescence. (Overton et Coizet 2020).

Le manque de dopamine et de neuromélanine est le résultat d'une dégénérescence lente et continue des neurones dopaminergiques couplée à une accumulation de fer (Reichert et al., 2020).

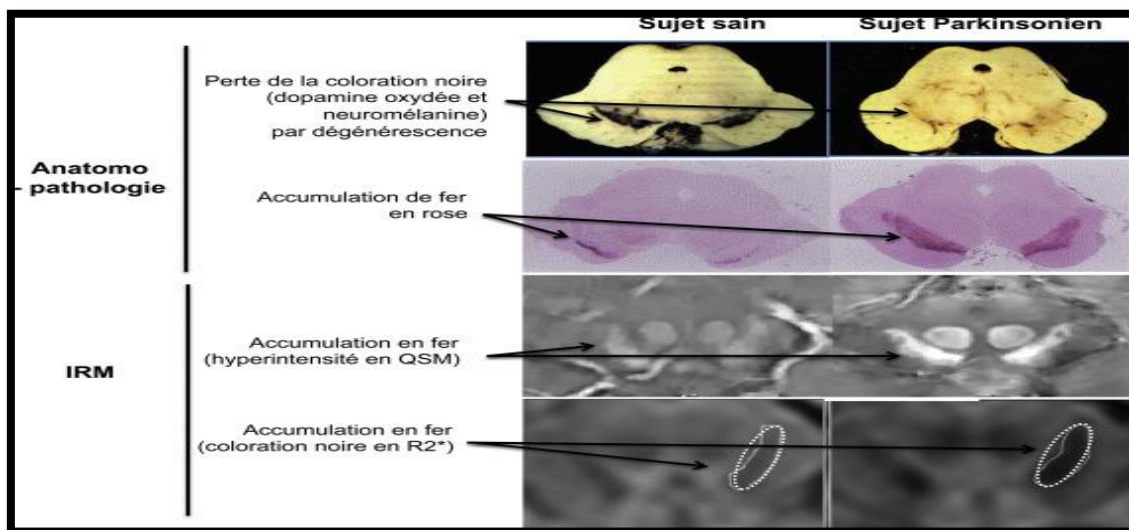


Figure 3 : Accumulation de fer dans la SN des patients parkinsoniens.

(C. Moreau et al., 2019).

➤ **Lésions non dopaminergiques**

Les neurones non dopaminergiques sont couplés aux neurones non moteurs, ce qui provoque la dégénérescence. La perte de neurones à noradrénaline provoque la dépression, la perte de neurones sérotoninergiques les neurones provoquent la dépression et la perte de neurones cholinergiques provoque la démarche et l'équilibre trouble (Thobois et al., 2017).

➤ **Corps de Lewy**

Situé dans le SNC et le système nerveux périphérique (PNS), le corps de Lewy est un agrégat insoluble qui affecte également l'émergence du MP en conjonction avec la névrite. (Garretti et al., 2019).

La toxicité de ces agrégats est élevée en raison d'une augmentation des ROS, ce qui entraîne une perte neuronale. (Lee et Yankee 2021).

➤ **Pathologie liée à la protéine α -synucléine et au-delà**

Même si le rôle de l' α -synucléine est un consensus, les mécanismes délétères sur la cellule sont sous-jacents de la maladie de Parkinson avec :

- Les protéines et les organites sont altérés dans le système de dégradation.
- Il y a un dysfonctionnement mitochondrial.
- Les vésicules et les protéines synaptiques et endosomales perturbées sont traitées et recyclées (**François et al., 2022**).

Il faut dégrader ou relarguer les protéines mal repliées ou endommagées ainsi que les organites dysfonctionnels par les neurones pour que ceux-ci restent fonctionnels et sains. Le protéasome et l'autophagie sont deux systèmes de dégradation de la cellule qui sont utilisés pour ce travail. La maladie de Parkinson a été causée par des mutations génétiques qui affectent les deux systèmes. Il est facile de lier ce type de dysfonctionnement de la dégradation à une maladie liée à l' α -synucléine. En effet, un dysfonctionnement lysosomal favorise l'accumulation de l' α -synucléine, ce qui pourrait aggraver le dysfonctionnement du lysosome dans un cercle vicieux (**François et al., 2022**).

- Implication de la protéine α -synucléine
- Un des composants protéiques majoritaires du corps de Lewy est la protéine α -synucléine.
- Des formes familiales de maladie de Parkinson sont causées par plusieurs copies ou des mutations du gène SNCA, qui code la protéine α -synucléine.
- La protéine α -synucléine a la capacité de s'agréger et de se propager. (**François et al., 2022**).

➤ **Système immunitaire et neuro-inflammation**

La barrière hémato-encéphalique protège notre cerveau dans la MP, ce qui en fait un site immunologiquement privilégié. Il y a des réponses immunitaires limitées ou réduites ainsi qu'un manque de communication avec le système immunitaire en dehors des conditions physiopathologiques. Après une inflammation en périphérie, son dysfonctionnement provoque une infiltration des cellules immunitaires dans le cerveau. (**Kempuraj et al., 2016**).

Diverses cellules immunitaires résidentes des macrophages appelées microglies protègent cet organe. Les signaux cervicaux ou périphériques agissent sur les pro-inflammatoires (amiboïdes) et les anti-inflammatoires. Ils ont pour rôle principal de protéger, homéostasie et plasticité neuronale. Ils sont des médiateurs de la Neuroinflammation (**Tansey et Romero-Ramos 2018, Schonhoff et al., 2020**). En 1817, les chercheurs ont découvert que les patients atteints de MP avaient deux types de cellules immunitaires : innées et adaptatives. (**Garretti et al., 2019, Schonhoff et al., 2020**). Où ils stimulent les microglies en libérant des

médiateurs inflammatoires tels que l'interleukine-1 β (IL-1 β), l'IL-6, l'IL-2, l'IL-8, le facteur de nécrose tumorale (TNF- α) et l'interféron (IFN- α). (Garretti *et al.*, 2019).

➤ Neuroinflammation

La réaction immunologique du cerveau et de la moelle épinière est appelée Neuroinflammation. Les cellules gliales (neurons, astrocytes et microglies), les cellules de l'immunité (cellules T, neutrophiles, mastocytes), les cytokines (IL-1, IL-6 et TNF-), les chimiokines, les ROS et les seconds messagers (NO et prostaglandines) sont les médiateurs inflammatoires qui régulent ces cellules. (Kempuraj *et al.*, 2016, DiSabato Quan, et Godbout 2016). Ce mécanisme est impliqué dans plusieurs pathologies liées au SNC, car il active d'autres cellules gliales, augmente l'infiltration cellulaire périphérique et augmente la perméabilité à la BBB, ce qui entraîne perte neuronale et neurodégénérescence (DiSabato Quan, et Godbout 2016).

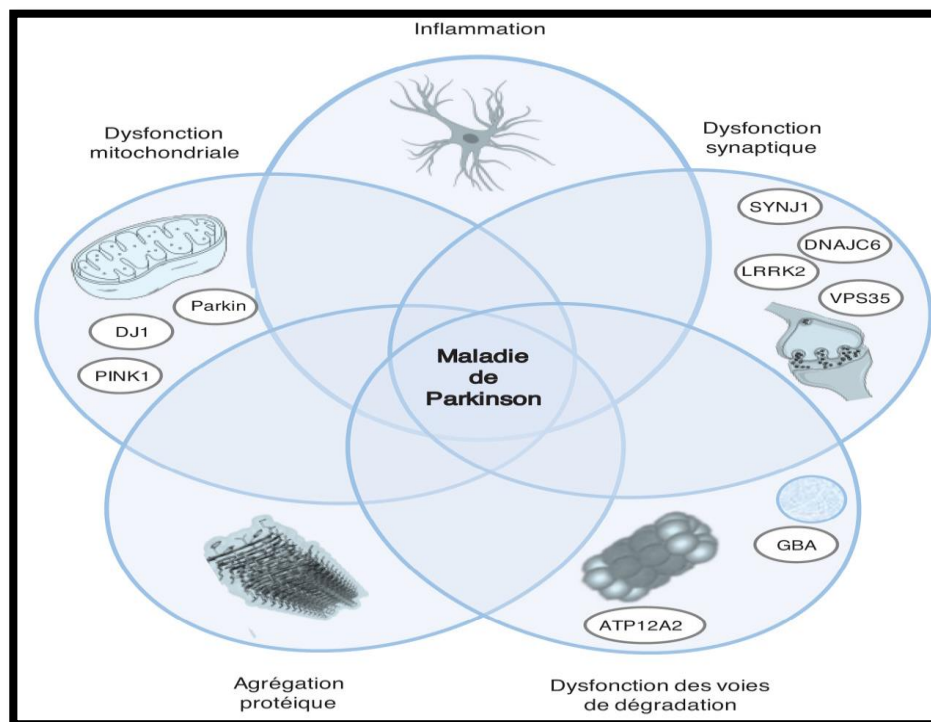


Figure 4: Physiopathologie des mécanismes mis en jeu dans la maladie de Parkinson. (François *et al.*, 2022).

5.3 Diagnostic de la maladie de Parkinson

En 1817, James Parkinson a utilisé le terme « paralysie tremblante » pour décrire la maladie de Parkinson pour la première fois. Il décrit les différents signes et symptômes que présentaient ces patients, du tremblement de repos à l'instabilité posturale, en passant par de nombreux autres signes, parfois très subtils. (Antoine-Flavien *et al.*, 2009).

L'identification de la triade symptomatique akinésie, rigidité et tremblement de repos est la première étape d'un diagnostic stéréotypé de la maladie de Parkinson, qui est clinique. **(Jean-Luc ,2005).**

➤ **Signes moteurs**

✓ L'akinésie : La bradykinésie et l'hypokinésie sont des symptômes de l'akinésie, qui se manifestent par un retard dans l'exécution du mouvement et une diminution de sa vitesse. L'akinésie affecte un membre ou un segment de membre, mais peut s'exprimer à travers une fatigue précoce, une mimique figée (hypomimie), une réduction de l'amplitude du balancement d'un bras, l'écriture (micrographie), voire des difficultés à marcher. **(Jean-Luc ,2005).**

✓ La rigidité : Le parkinsonien présente une rigidité plastique, connue sous le nom de tuyau de plomb, dans lequel le membre reste dans sa position initiale. Elle domine au niveau du segment distal du membre et peut céder par à-coups (phénomène de la roue dentée). **(Jean-Luc ,2005).**

✓ Le tremblement de repos: qui commence de manière asymétrique, affecte un ou plusieurs membres, le menton et la langue étant les plus rares touchés. Le tremblement est lent (4 à 6 Hz) et se produit au repos ou en marchant. Lors du mouvement volontaire, il disparaît et son amplitude est augmentée par le calcul mental ou émotionnel. **(Jean-Luc ,2005).**

✓ Les signes associés : la sialorrhée peuvent être précoces et indiquer une extension au système nerveux autonome, des lésions du tronc cérébral, une hypersécrétion sébacée (apparence lumineuse du visage) et des troubles vasomoteurs ou des accès d'hypersudation sont fréquents. Enfin, les réflexes tendineux sont normaux, le réflexe naso-palpébral est exagéré, voire inépuisable, et il y a souvent une attitude générale en flexion. **(Jean-Luc ,2005).**

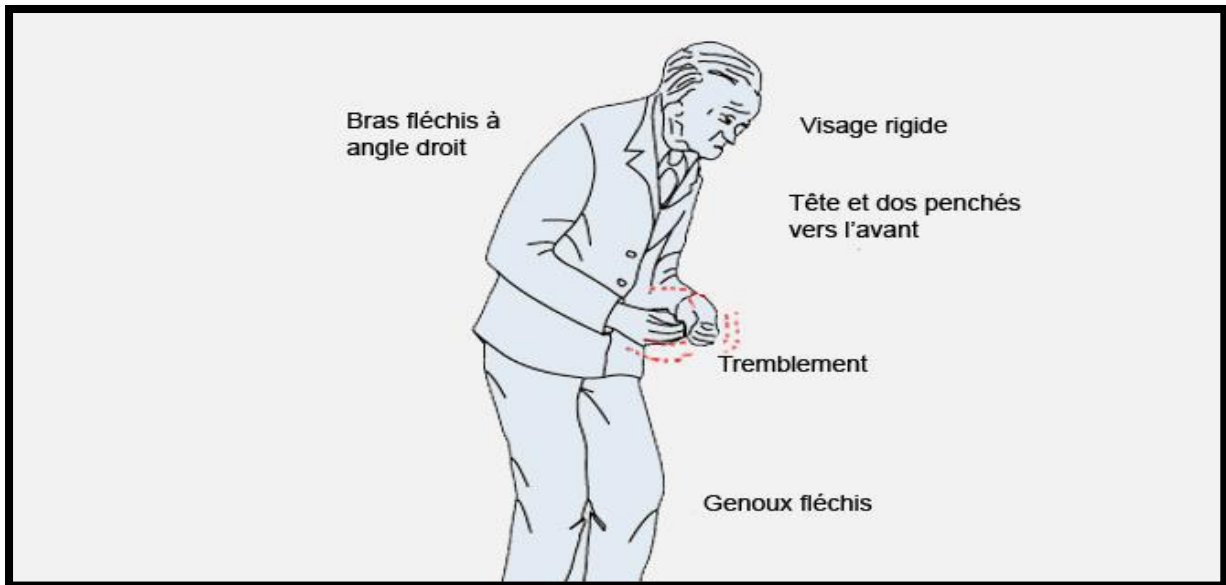


Figure 5 : Illustration de l'attitude générale d'un patient atteint de la maladie de Parkinson. (Evasion, 2023).

➤ Signes non moteurs

La maladie est principalement systémique et présente de nombreux symptômes non moteurs tels que la constipation, les troubles de l'odorat, les troubles du comportement en sommeil paradoxal et les troubles génito-urinaires. Ces symptômes non moteurs causés par la migration et l'accumulation des dépôts d' α -synucléine dans le tube. (Aubignat et al., 2020).

Les signes moteurs peuvent apparaître avant les signes digestifs et olfactifs du bulbe olfactif vers le système nerveux central, ce qui rend le diagnostic précoce intéressant.

De plus, la qualité de vie d'une personne est plus affectée négativement par les symptômes non-moteurs que par les signes moteurs. Par conséquent, comprendre, reconnaître et traiter les symptômes non-moteurs est essentiel à la prise en charge du patient parkinsonien. (Aubignat et al., 2020).

L'examen clinique doit être renforcé par certains tests complémentaires

Les examens supplémentaires effectués pour appuyer le diagnostic de maladie de Parkinson sont : (Antoine-Flavien et al., 2009).

✓ **L'olfactométrie** est effectuée pour identifier une possible diminution de l'olfaction. Ce symptôme a été fréquemment observé au début de la maladie et sa présence, associée à une présentation typique de la maladie de Parkinson, s'est avérée relativement indiquant cette dernière. (Antoine-Flavien et al., 2009).

✓ **Les parkinsonismes médicamenteux** : Selon une étude de population menée en 1999 au Minnesota, le parkinsonisme médicamenteux doit être recommandé par un clinicien, car il

représente environ 20 % des cas de parkinsonisme. De nombreux médicaments sont en cause, le plus souvent des neuroleptiques, mais également des anti-émétiques, anti-épileptiques (valproate), antagonistes de canaux calciques (flunarizine), l'amiodarone, le lithium, etc. L'arrêt de la substance en question permet le plus souvent une régression des symptômes dans un délai d'une semaine à un mois dans ces cas de parkinsonisme induit par des médicaments. Plus rarement, même après l'arrêt du traitement en question, les symptômes persistent. **(Antoine-Flavien et al., 2009).**

✓ **Scanner avec marquage radioactif de la dopamine (DAT-Scan) :** Pour déterminer la quantité de dopamine présente dans le locus niger et le striatum, un scanner avec marquage radioactif de la dopamine (DAT-Scan) est effectué. Ce test coûteux mais efficace permet de détecter un déficit en dopamine dans ces domaines, qui sont caractéristiques de la maladie de Parkinson, et ainsi fournir une quasi certitude dans l'établissement du diagnostic. **(Antoine-Flavien et al., 2009).**

✓ **L'imagerie par résonance magnétique (IRM):** Effectuer une imagerie par résonance magnétique (IRM) pour éliminer certaines causes des symptômes de la maladie de Parkinson, comme l'hydrocéphalie, Certaines tumeurs, infarctus lacunaires des noyaux gris centraux, etc.... **(Antoine-Flavien et al., 2009).**

Chaque cas est unique et le traitement de la maladie de Parkinson est souvent individualisé par rapport des besoins spécifiques du patient.

5.4 Traitement de la maladie

Actuellement tous les traitements sont palliatifs et seuls les troubles moteurs (tremblement, bradykinésie/akinésie et rigidité) sont accessibles aux thérapies. **(Emilie ,2008).**

➤ **Les traitements pharmacologiques**

1) La L-Dopa ou levodopa

La L-Dopa est le principal traitement de la maladie de Parkinson et elle est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique. Elle est distribuée dans l'ensemble de l'organisme. La L-Dopa doit subir une décarboxylation pour obtenir de la dopamine, ce qui lui permettra également de se stocker dans les neurones. Les effets périphériques de la décarboxylation sont indésirables tels que : les hallucinations, nausées et vomissements et l'hypotension artérielle .en effet la dopamine n'est plus capable de franchir la barrière hémato-encéphalique. **(Emilie ,2008).**

2) Agonistes dopaminergiques

Les molécules appelées agonistes dopaminergiques agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques situés au niveau du striatum. Ils peuvent être efficaces même lorsque le taux de neurones dopaminergiques est faible car ils agissent directement sur les récepteurs post-synaptiques, qui sont en partie préservés pendant la maladie en raison de leur mode d'action

Les agonistes dopaminergiques sont liposolubles ce qui augmente leur durée d'action et leur liaison aux protéines plasmatiques. Cependant, ils engendrent des effets secondaires similaires à ceux de la L-Dopa, tels que la confusion, les hallucinations ou l'hypotension. Ils stimuleraient les systèmes cortico-limbiques et sérotoninergiques. Les patients jeunes qui ne souffrent pas encore de troubles psychiques ont une meilleure prise en compte des agonistes dopaminergiques. Les complications motrices peuvent être évitées en retardant le traitement à la L-Dopa. **(Emilie ,2008).**

3) Les inhibiteurs enzymatiques

Les inhibiteurs enzymatiques visent à prolonger l'effet thérapeutique de L-dopa en ciblant les enzymes responsables de la dégradation de la dopamine , augmentant ainsi la demi-vie et la biodisponibilité de la dopamine , les cibles incluent la monoamine oxydase B (MAO-B), qui décompose la dopamine au niveau du cerveau , et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), qui convertit la L-DOPA au niveau périphérique en 3-O-méthyl-dopa (3-OMD) , un métabolite inactif censé entraver l'absorption de la L-DOPA dans le cerveau. **(Emilie ,2008).**

4) Les anti-cholinergiques

L'effet anti -cholinergique des médicaments est de réduire l'hyperactivité striatale causée par une diminution des inhibiteurs du tonus dopaminergique, Leur effet principal concerne les tremblements **(Fahn ,1998)**, sont aussi efficace contre l'hypersalivation. L'atropine est principalement utilisée pour produire ces molécules. La sécheresse buccale, les troubles de l'accommodation, la constipation, les troubles mnésiques sont des effets secondaires périphériques indésirables. **(Emilie ,2008).**

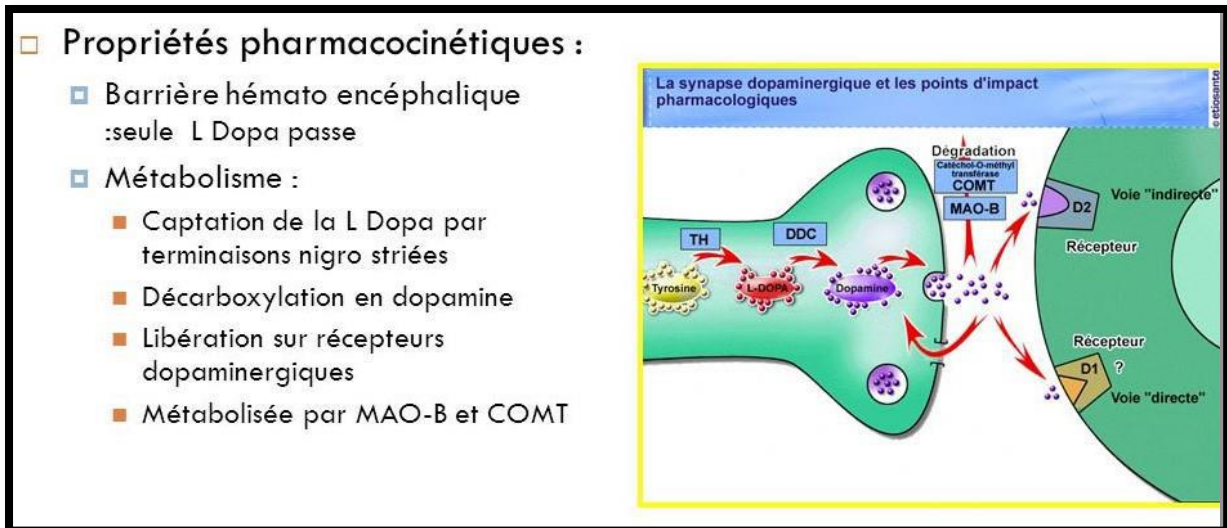


Figure 6 : la synapse dopaminergique et les points d'impacts pharmacologiques. (Fabienne, 2009).

Tableau 2 : Traitement des signes non moteurs. (Dr Vanessa et Dr Yves-Laurent ,2015).

Symptômes	Classe médicamenteuse	Exemples
Constipation	Laxatif osmotique Mesures hygiénodietétiques	Macrogol (Movicol®) Aliments riche en fibres, hydratation, activité physique
Dépression	Agoniste dopaminergique Antidépresseur (IRS, SNRI, tricyclique)	Pramipexole (Sifrol®) Citalopram (Seropram®), venlafaxine (Efexor®)
Anxiété	Tt antiparkinsonien Benzodiazépine Antidépresseur (IRS, SNRI) Thérapie cognitivocomportementale Hypnose	Bromazepam (Lexotanil®)
Apathie	Agoniste dopaminergique	Pramipexole (Sifrol®)
Trouble comportemental du sommeil paradoxal	Hormone	Mélatonine (Circadin®)

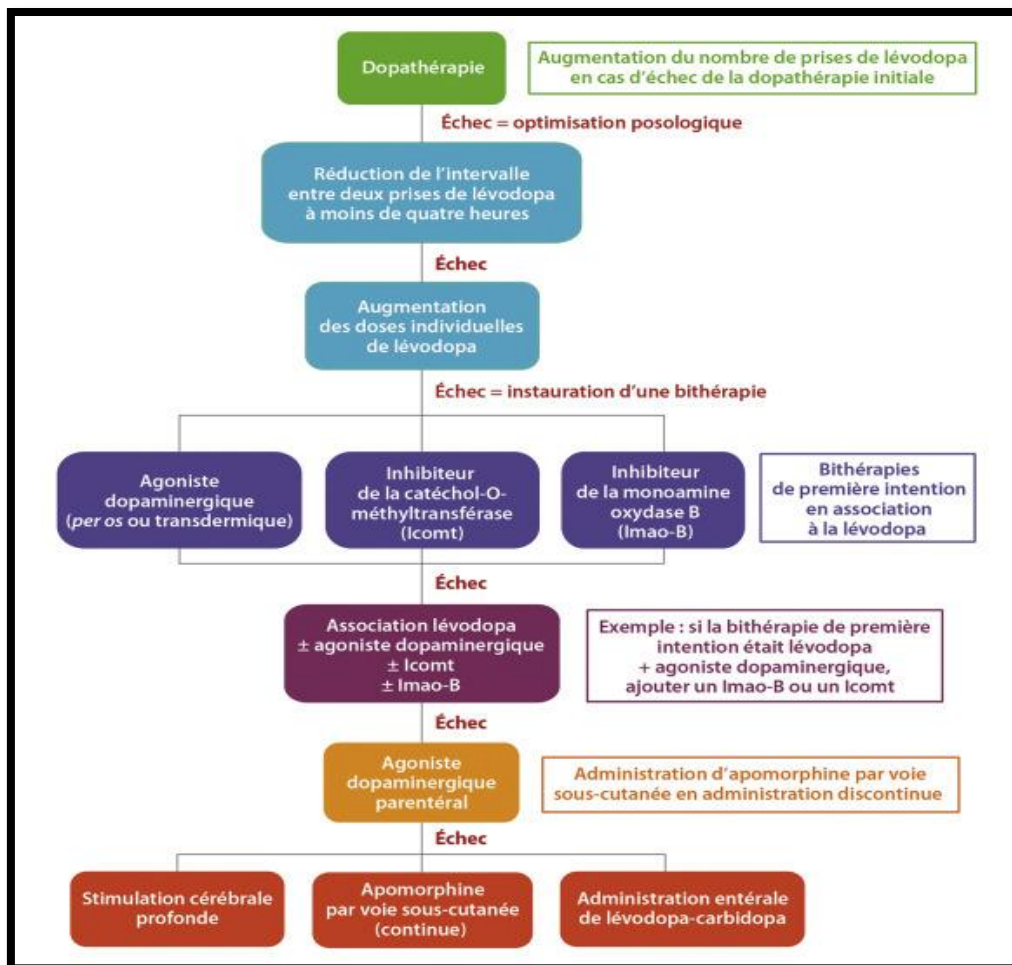


Figure 7 : Stratégies thérapeutiques dans la maladie de Parkinson approches thérapeutiques dans la maladie de Parkinson. (Colombat et Boulin , 2020).

5) Chirurgie

• La chirurgie fonctionnelle

A été proposée comme une nouvelle approche pour aider les patients à se sentir mieux, et le résultat d'études réalisées sur la stimulation électrique de diverses régions du cerveau. Avec l'évolution profonde de la technologie de stimulation, un protocole chirurgical a pu être mis en place dans le cadre de la maladie de Parkinson. (Benabid et al., 2000).

Entre 10% et 15% des patients répondent à des critères bien précis grâce à cette technique. (Emilie ,2008).

Il est possible d'envisager la chirurgie dans certains cas. Des électrodes sont implantées dans certaines parties du cerveau pour aider à contrôler les symptômes lors de la stimulation cérébrale profonde (SCP).

La première chirurgie sur un patient atteint de la maladie de parkinson en Algérie en décembre 2023 à Tipaza:

Trois équipes médicales hospitalo-universitaires spécialisées en neurologie, neurochirurgie, anesthésie et réanimation ont réalisé pour la première fois six (6) interventions chirurgicales complexes éveillées du cerveau sur des personnes atteintes de la maladie de Parkinson à l'EHS de Cherchell.

Ces interventions sont complexes car elles sont réalisées sur des personnes éveillées, ce qui leur permet d'observer les réactions du patient en cours d'intervention et de tester l'efficacité des appareils implantés dans son cerveau.

Chapitre II :
La monoamine oxydase-B

1. Généralité

Une flavoenzyme trouvée dans la membrane externe des mitochondries est la monoamine oxydase (**Chen et al, 2016**). Cette enzyme agit principalement sur la désamination oxydative des amines alimentaires, des neurotransmetteurs monoamines et des hormones telles que la dopamine, la sérotonine, la norépinephrine et la noradrénaline (NA) (**Bortolato et al, 2008**). Ainsi, elle contrôle les concentrations de ces molécules, en particulier au niveau du système nerveux, et joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie de ces molécules. (**Chen et al, 2016**).

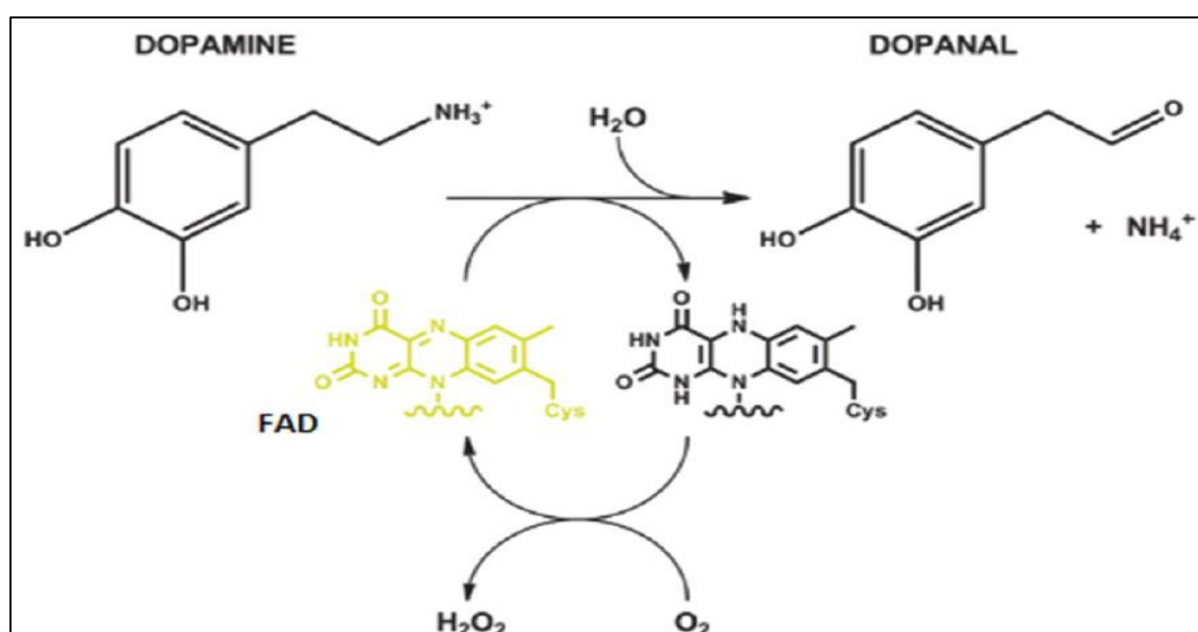


Figure 8 : Désamination oxydative des amines par les MAO. (**Chen et al, 2016**).

Deux isoformes de la monoamine oxydase des mammifères, MAO-A (monoamine oxydase A) et MAO-B (monoamine oxydase B), sont codées par deux gènes sur le chromosome X et partagent une identité de séquence en acides aminés de 70 % (**Cheng et al, 2019**). Elles diffèrent par leur spécificité pour les substrats et les inhibiteurs (**Huang et al, 2019**). Le cofacteur FAD, également connu sous le nom de flavine adénine dinucléotide, est lié covalamment par chaque isoenzyme. (**Cheng et al, 2019**).

1.1. MAO-A

La MAO-A métabolise la tyramine alimentaire dans la muqueuse gastro-intestinale et dans le système nerveux central. Elle est inhibée par la clorgyline et une forte affinité pour la sérotonine, l'adrénaline et la noradrénaline. (**Coatrieux, 2007**).

1.2. MAO-B

La MAO-B est présente dans la micro vascularisation du cerveau (Nel et al, 2016). Le déprényl l'inhibe et elle préfère les substrats phényléthylamine (PEA) et benzylamine. (Coatrieux, 2007). La maladie de Parkinson et d'autres maladies neurologiques sont liées à l'activité anormale de la MAO-B. (Markošová et al, 2016).

2. Monoamine-oxydase B

2.1. Structure

La MAO-B est un homodimère avec 520 acides aminés avec un poids moléculaire de 59000Da dans chaque sous-unité.

Elle est divisée en trois domaines :

- Le premier domaine (Représenté en bleu dans la figure 9), c'est le domaine de liaison au FAD qui est un cofacteur lié de manière covalente à la cystéinase (Cys-397) via le groupe 8a-méthylène de cycle isotétraoxazine. (Geha et al, 2002).
- Le deuxième domaine (Représenté en rouge dans la figure 9), est le domaine de liaison au substrat, il contient deux cavités : L'espace extérieur est la cavité d'entrée qui conduit à l'espace intérieur. (Geha et al, 2002).
- Le troisième domaine (Représenté en vert dans la figure 9) c'est la région responsable de la fixation à la membrane externe des mitochondries. Il est formé par les acides aminés C-terminaux 461-520. (Geha et al, 2002).

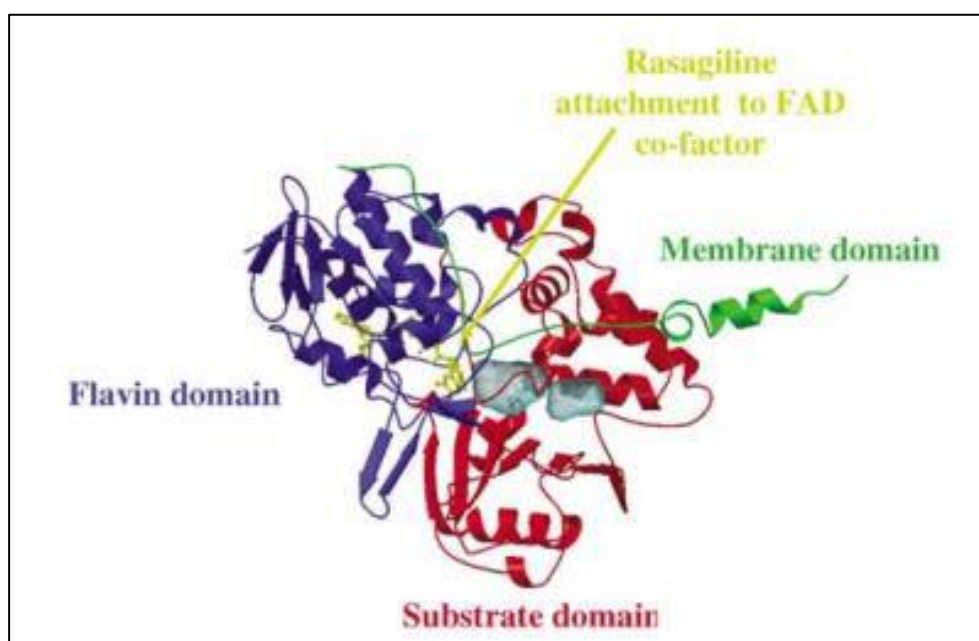


Figure 9 : Structure du Monoamine oxydase B. (Geha et al, 2002).

2.2. Site actif MAO-B

L'activité des enzymes est liée à la présence d'un site actif dans leur structure qui interagit avec le substrat. Dans le cas du MAOB, une cavité hydrophobique comprend une région d'entrée et une région de liaison au substrat. La triade catalytique est représentée par les résidus Tyr398, Tyr435 et Lys296 (Gaweska *et al*, 2011). Par conséquent, les résidus Tyr60, Tyr188, Tyr326, Ile198 et Ile199 qui entourent la triade catalytique jouent un rôle important dans la fixation du substrat dans le site actif de la MAOB. (Gaweska *et al*, 2011).

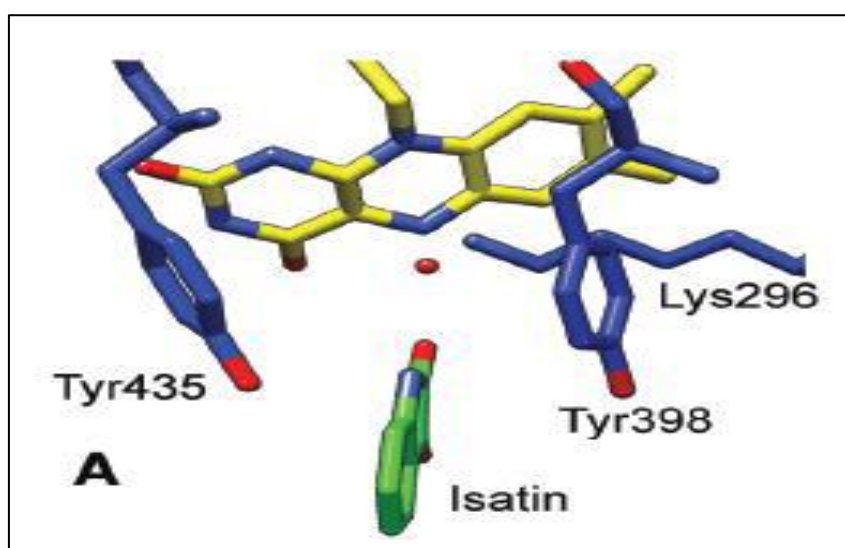


Figure 10 : Structure du site actif de la MAOB humaine avec l'inhibiteur Isatin (en vert). (Gaweska *et al*, 2011).

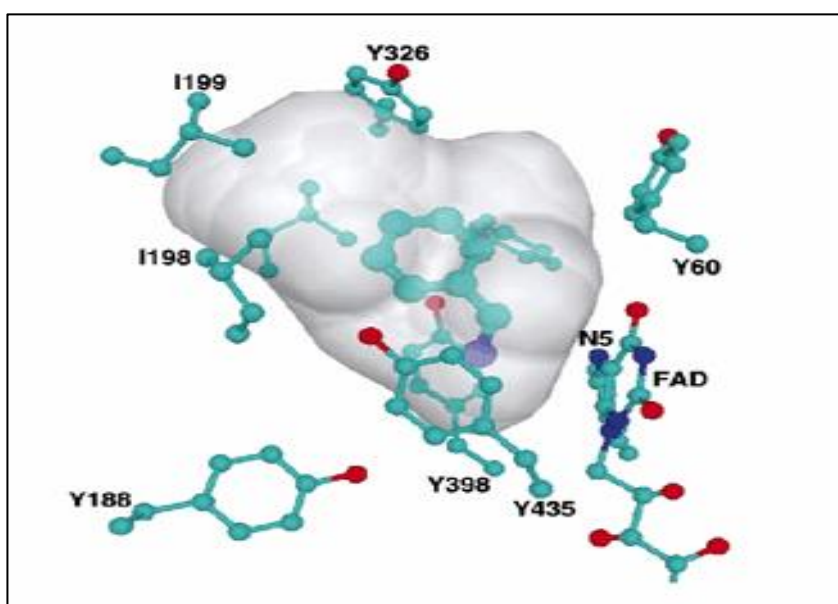


Figure 11 : Un modèle pour la liaison du substrat au MAOB. (Gaweska *et al*, 2011).

2.3. Mode d'action MAO-B

L'activité anormale des MAO-B est rapportée dans les maladies neurologiques telles que la MP et la MA (maladie Alzheimer), où elles sont abondantes. (Ramsay, 2016). La MAO-B catalyse la désamination oxydative de la dopamine. (Neurotransmetteur) (Segura-Aguilar et al, 2014). La formation de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) est le résultat de cette réaction, qui est considérée comme un facteur cytotoxique impliqué dans le stress oxydatif, ce qui provoque la dégénérescence des cellules de la substance noire, ce qui est responsable des problèmes et des dommages neurologiques (Dhiman et al, 2019). Il convient de noter que la MAOB produit également une neurotoxine nommée 7 1-Méthyl-4-Phenylpyridinium, qui est l'agent responsable de la MP (Gaweska et al, 2011). L'inhibition de cette enzyme augmente les taux de dopamine dans le SNC tout en particulier les taux de neurotoxines qui provoquent la MP. Cela explique pourquoi nous avons cherché à étudier *in silico* l'inhibition de cette enzyme pour notre mémoire de master.

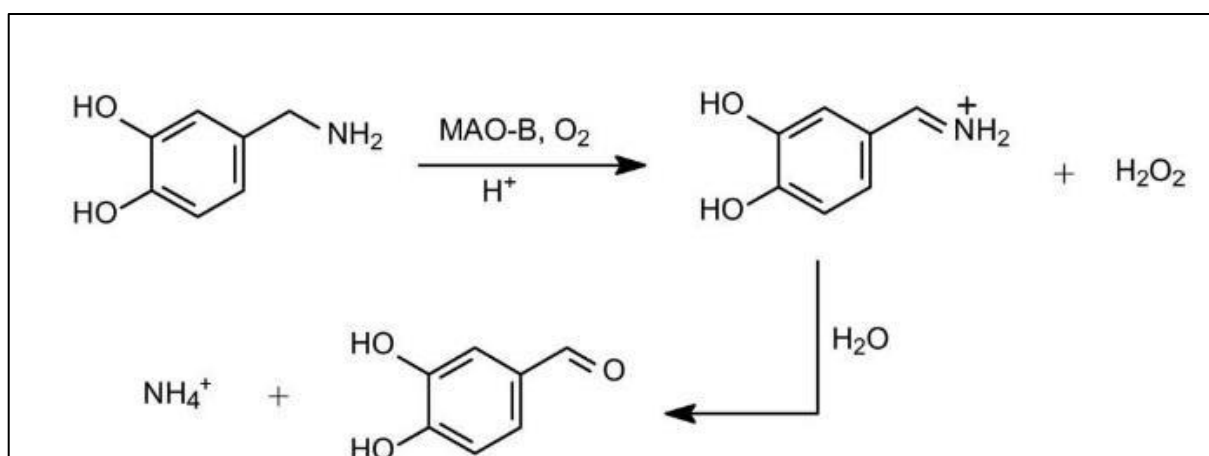


Figure 12 : Désamination oxydative de la dopamine par la MAO-B. (Petzer et al, 2009).

2.4. Les inhibiteurs MAO-B

La MAOB est une cible thérapeutique importante dans le traitement de la MP car elle catalyse la décomposition de la dopamine (neurotransmetteur) en produisant plusieurs produits chimiques neurotoxiques, tels que le peroxyde d'hydrogène, l'ammoniac et les aldéhydes.

Les inhibiteurs de la MAOB sont de petites molécules utilisées efficacement dans le traitement des MP qui ont pour effet d'augmenter la disponibilité de la dopamine dans le cerveau en particulier sa dégradation (Riederer & Müller, 2017). Ce qui augmente leurs effets tout en particulier la production de produits toxiques.

En fonction de leur mode d'action, les inhibiteurs MAOB sont classés en deux types :

2.4.1. Les inhibiteurs réversibles

A. Le Safinamide

Le Safinamide est un inhibiteur hautement sélectif et réversible de la MAO-B qui améliore les niveaux extracellulaires de la dopamine dans le striatum. Il est utilisé dans la MP idiopathique comme traitement complémentaire à une dose stable de lévodopa, seul ou en association avec d'autres médicaments chez les patients souffrant de troubles modérés à tardifs. (Carrarini et al, 2019).

Le Safinamide a un mécanisme d'action complètement différent de celui des autres traitements de la MP. Au-delà de l'inhibition réversible de la monoamine oxydase-B (MAO-B), le Safinamide est doté de propriétés non dopaminergiques telles que la modulation de la libération anormale de glutamate par le blocage des canaux sodique. (Carrarini et al, 2019).

L'absorption gastro-intestinale du Safinamide est bonne et rapide, une concentration maximale a été observée dans les 2-4 h. Il est administré à la dose de 50 ou 100 mg une fois par jour (Carrarini et al, 2019).

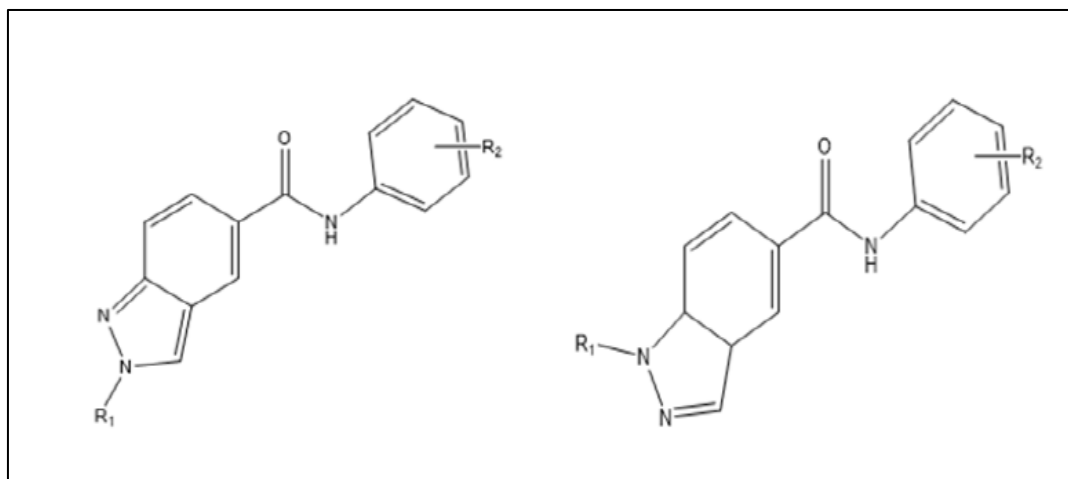


Figure 13 : Structure du Safinamide. (Carrarini et al, 2019).

B. Isatin

C'est une petite molécule naturelle avec une faible activité inhibitrice de la MAO-B, cet inhibiteur conduit à une augmentation des niveaux de dopamine dans le cerveau donc une amélioration des signaux moteurs dans la MP. (Müller&Möhr, 2019).

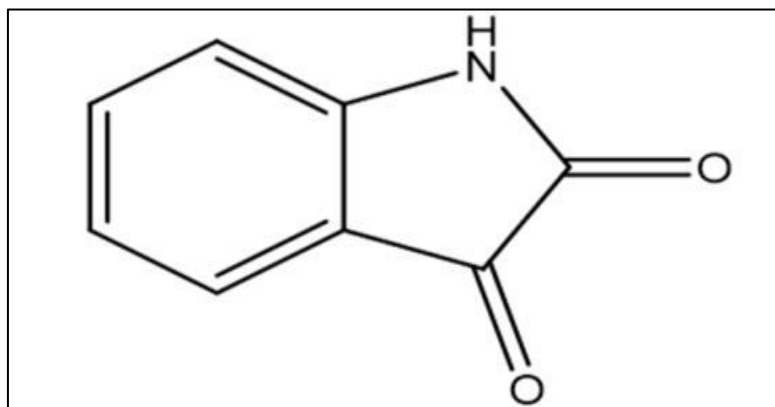


Figure 14 : Structure de l'Isatin. (Müller & Möhr, 2019).

C. Dérivés Indazole-5-carboxamides

Ce sont des inhibiteurs de la MAO-B très puissants, sélectifs, compétitifs et réversibles. Ces composés sont facilement accessibles par procédures de synthèse standard avec des rendements globaux élevés dont les deux structures de base sont représentées dans la (Figure15). Ces deux squelettes ont servi comme structures de départ pour la conception de composés ayant une activité inhibitrice de la MAOB. (Tzvetkov et al, 2017).

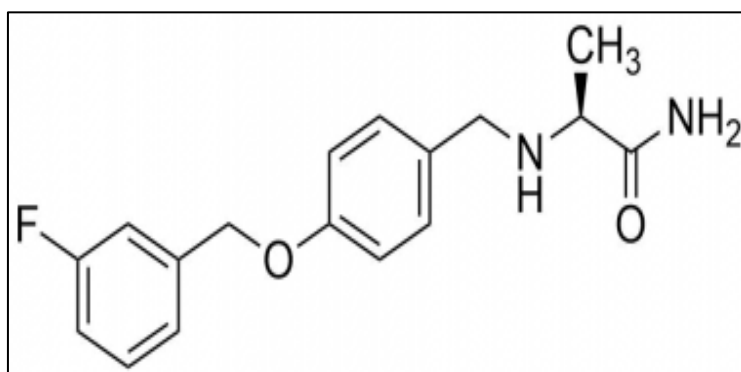


Figure 15 : Structures des dérivés de l'Indazole-5-carboxamides (Tzvetkov et al, 2017).

D. Chromone

Les Chromones sont des inhibiteurs réversibles très puissants de la MAO-B avec des valeurs IC₅₀ égale de 0,008 à 0,370 μm . Les dérivés du Chromone ont été identifiés en tant que nouveaux inhibiteurs puissants de la MAO-B, comme par exemple les séries dérivées de C6- et C7- substitués du Chromone. (Legoabe et al, 2012).

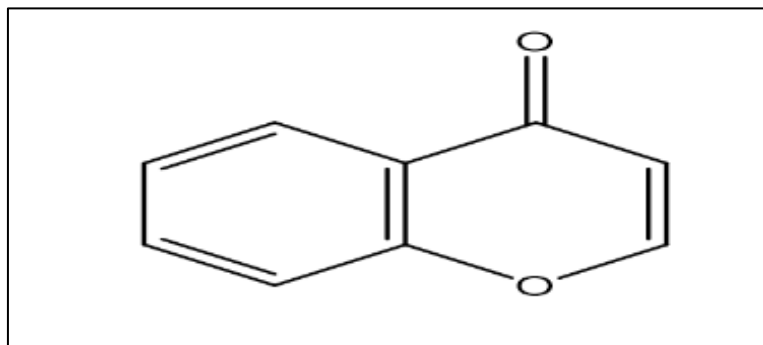


Figure 16 : La structure de Chromone. (Legoabe et al, 2012).

2.4.2. Les inhibiteurs irréversibles

A. Sélégiline

Est le premier inhibiteur de la MAOB apparu sur le marché en juin 1989, il permet la prévention contre la MPTP. Sélégiline est nommé aussi deprenyl et a une valeur d'IC₅₀ égale à 6.79 nM.

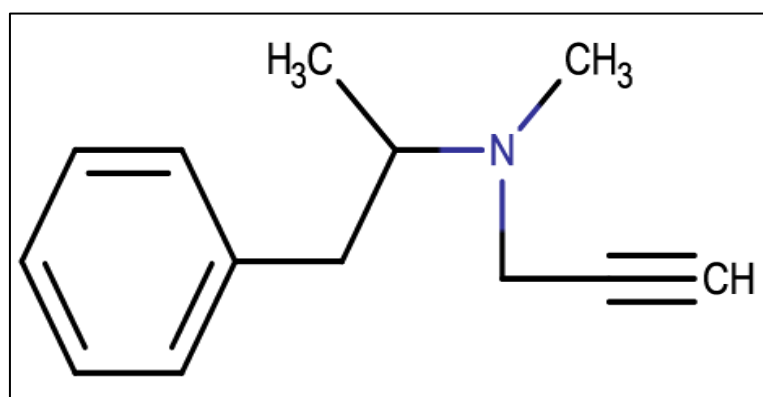


Figure 17 : Structure de Sélégiline. (Müller & Möhr, 2019).

B. Rasageline

C'est un inhibiteur sélectif de la MAOB, commercialisé sous le nom AZILECT. Cet inhibiteur a une valeur d'IC₅₀ égale à 7.87 Mm. (Francoet al, 2010).

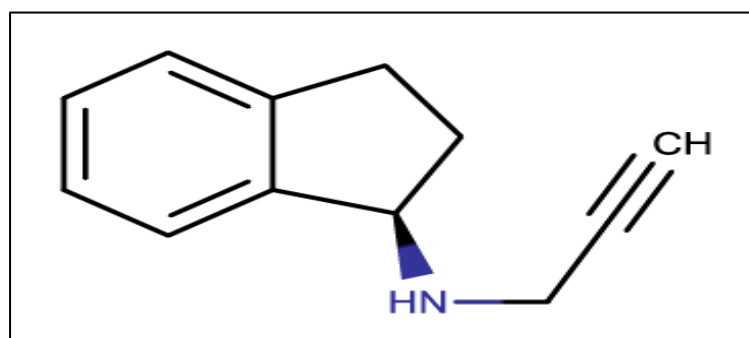


Figure 18 : Structure de rasageline. (Franco et al, 2010).

C. Iproniazide

Est un inhibiteur non spécifique et irréversible des MAO. Son mécanisme d'action n'est pas complètement connu. Il semble lié à une inhibition de la dégradation des catécholamines (dopamine). Il est commercialisé sous le nom MARSILID. (Chimenti et al, 2010).

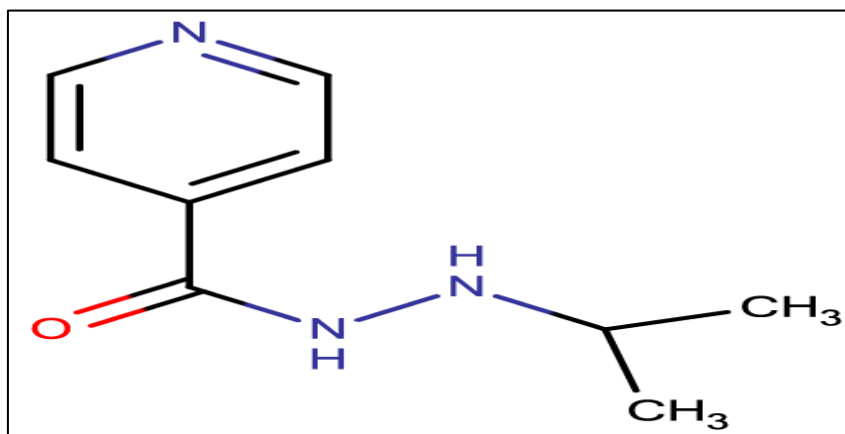


Figure 19 : Structure de l'iproniazide. (Chimenti et al, 2010).

D. Pargyline

Fonctionne en inhibant le métabolisme des catécholamines dans les nerfs terminaux présynaptiques. (Chimenti et al, 2010).

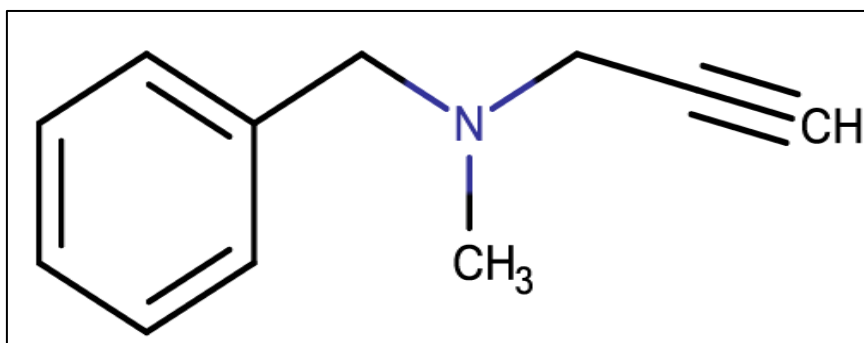


Figure 20 : Structure du Pargyline. (Chimenti et al, 2010).

Chapitre III :
Docking moléculaire

1. Docking moléculaire

Le Docking moléculaire *in silico* est une technique informatique utilisée pour prédire les interactions chimiques entre une molécule et d'autres macromolécules, comme les protéines, dans le but d'identifier des cibles potentielles pour un composé donné. Cette méthode repose sur les structures tridimensionnelles des protéines impliquées dans ces interactions, obtenues grâce aux progrès de la biologie structurale. En facilitant la compréhension des mécanismes moléculaires à l'origine des effets d'un médicament et en aidant à éviter les effets secondaires indésirables ou à découvrir de nouvelles applications à des molécules connues, le Docking moléculaire *in silico* permet de compléter ou de guider des expériences *in vitro* ou *in vivo* plus longues et plus coûteuses. **(Volland, 2017).**

Le Docking moléculaire *in silico* vise à prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir de molécules isolées, ce qui est beaucoup plus simple à mettre en œuvre, moins cher et plus rapide que l'utilisation d'une des méthodes expérimentales mentionnées ci-dessus. **(Grosdidier, 2007).**

Ainsi, les logiciels de Docking sont des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligand) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, généralement protéique (récepteur), afin d'influencer le mécanisme dans lequel cette protéine est impliquée. La thèse se conclut par l'utilisation du Docking dans la création de molécules actives nouvelles. **(Grosdidier, 2007).**

2. Les outils de Docking moléculaire

Les éléments essentiels pour pratiquer un Docking moléculaire se limitent aux : Les récepteurs qui sont des macromoléculaires appelées cibles et une petite molécule appelée ligand et un programme de Docking. **(Volland, 2017).**

2.1.Ligands

Un ligand est une molécule qui se lie de manière réversible à une macromolécule, telle qu'une protéine nucléique, pour un objectif fonctionnel comme la stabilisation structurale, la catalyse, la modulation de l'activité enzymatique ou la transmission du signal. Dans l'amarrage moléculaire, la sélection des ligands est cruciale, en raison de la sélectivité du site actif de la cible. **(MENASSEL, 2023).**

2.2. Récepteur

Un récepteur est une cellule, un organe ou une molécule qui assure la réception d'information. Dans le cas d'une molécule, le récepteur est une protéine spécialisée capable de se lier spécifiquement et réversiblement à une autre molécule appelée ligand. Les structures 3D que nous utilisons proviennent de la PDB. (MENASSEL, 2023).

2.3. Le Docking Ligands-Protéine

Les méthodes informatiques pour prédire la structure des complexes ligand-protéine ou les algorithmes d'amarrage ont une application à la fois dans la conception de médicaments et dans l'élucidation des voies biochimique. (MENASSEL, 2023).

3. Les programmes du Docking moléculaire

La recherche se concentre généralement sur le site actif tel qu'il a été déterminé expérimentalement. À ce stade, il est crucial de considérer la notion de débit souhaitée. En règle générale, le Docking nécessite une rapidité proche. Il existe une variété de programmes de Docking disponibles. (Taylor et al., 2002).

Tableau 3 : Principaux programmes de Docking moléculaire. (LAMMOUCHI, 2023).

Nom	Editeur	Site Internet
AutoDock	Scripps	http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/
Dock	UCSF	http://dock.compbio.ucsf.edu/
FlexX	BioSolveIT	http://www.biosolveit.de/FlexX/
Fred	OpenEyes	http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html
Glide	Schrödinger	http://www.schrodinger.com/Products/glide.html
Gold	CCDC	http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/
LigandFit	Accelrys	http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html

Partie pratique :
Matériels et Méthodes

I. Matériels et Méthodes

1. Introduction

La méthode informatique du Docking moléculaire permet de prédire la structure tridimensionnelle des complexes moléculaires en simulant l'interaction entre une molécule cible, généralement une protéine, et un ligand, tel qu'un médicament potentiel. L'objectif de cette méthode numérique de modélisation moléculaire est de déterminer l'orientation optimale entre deux molécules, généralement une protéine et un ligand, afin de créer une interaction précise. (J.Golebiowski et al., 2019).

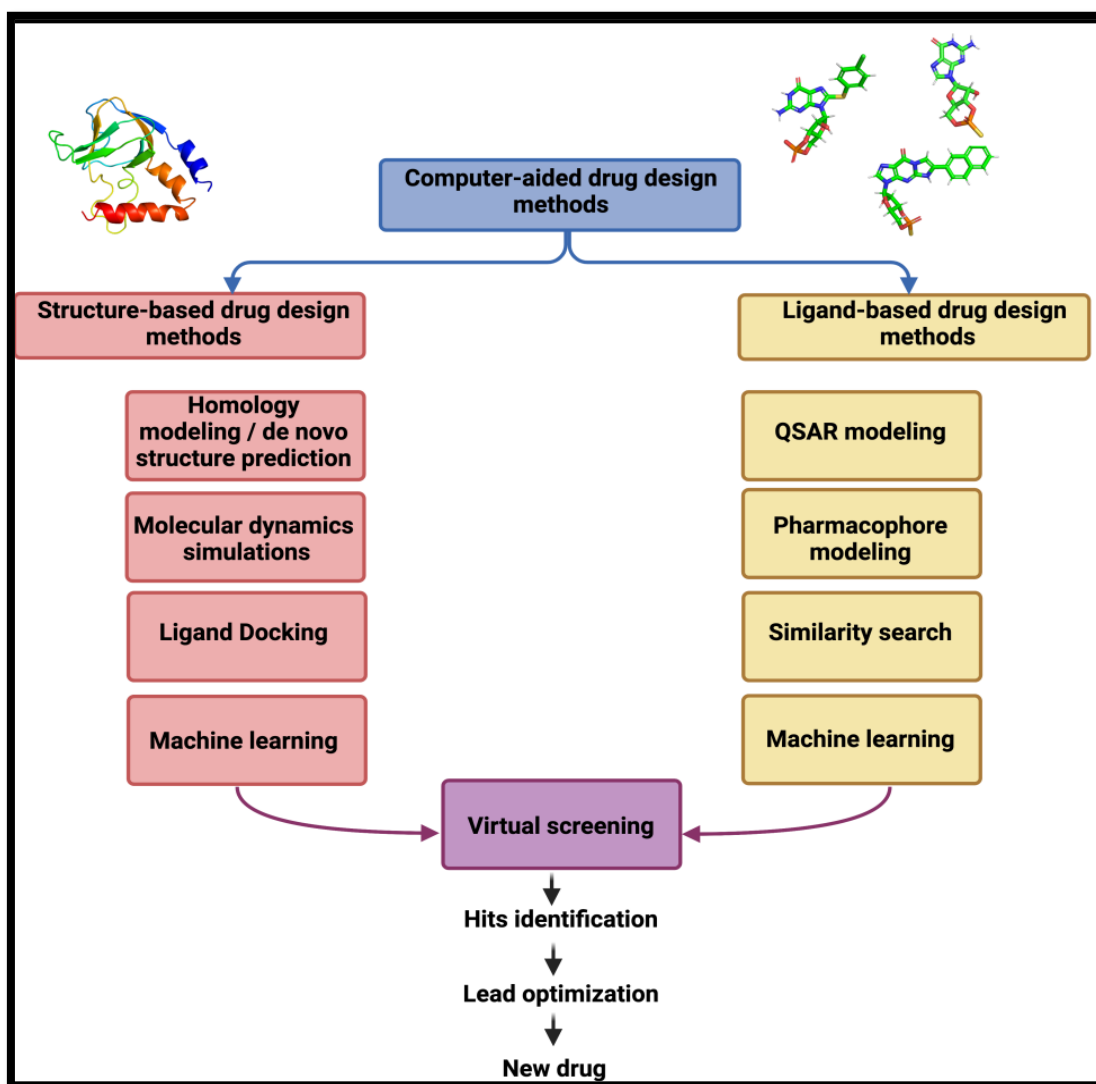


Figure 21 : Aperçu des méthodes de Drug Design assistées par ordinateur et de leur rôle dans la découverte de médicaments. (KANDOUSSI, I.2021).

2. Matériels

2.1. Micro-ordinateur

Dans cette recherche, nous avons employé deux marques de micro-ordinateurs (Lenovo et DELL), qui présentaient les caractéristiques suivantes.

Tableau 4: Les micro-ordinateurs utilisés et leurs caractéristiques.

	Micro-ordinateur1	Micro-ordinateur2
Mémoire (RAM)	4.00GO	8,00GO
Type du système	Système d'exploitation 64 bits	Système d'exploitation 64 bits
Processeur	Intel(R) Core(TM) i3 CPU M 370 @ 2.40GHz, 2394 processeur(s) logique(s)	Intel(R) Core (TM) i5-8365U CPU @ 1.60GHz, 1,90GHz,
Système d'exploitation	Microsoft Windows 7 professionnel	Microsoft Windows 11 professionnel

2.2. Logiciel utilisé

- MOE (Molecular Operating Environment)

Ces dernières années, la bio-informatique a connu une grande évolution en raison du développement de logiciels spécialisés et de la puissance croissante des ordinateurs. La codification de l'information structurale des molécules au moyen de descripteurs moléculaires et l'analyse ultérieure des données permettent d'établir des modèles QSAR (Quantitative Structure-Activity Relation) pouvant être appliqués à la conception et au criblage virtuel de nouveaux médicaments. Le développement de méthodologies Docking sophistiquées permet également de prédire plus précisément l'activité biologique des molécules. De plus, grâce à ce type de techniques informatiques et d'approches théoriques, il est possible de développer des hypothèses explicatives sur le mécanisme d'action des médicaments. Ce travail fournit une brève description d'une série d'études mises en œuvre dans le logiciel MOE (Molecular Operating Environment) avec une attention particulière aux aspects de chimie médicinale. (Vilar et al., 2008).

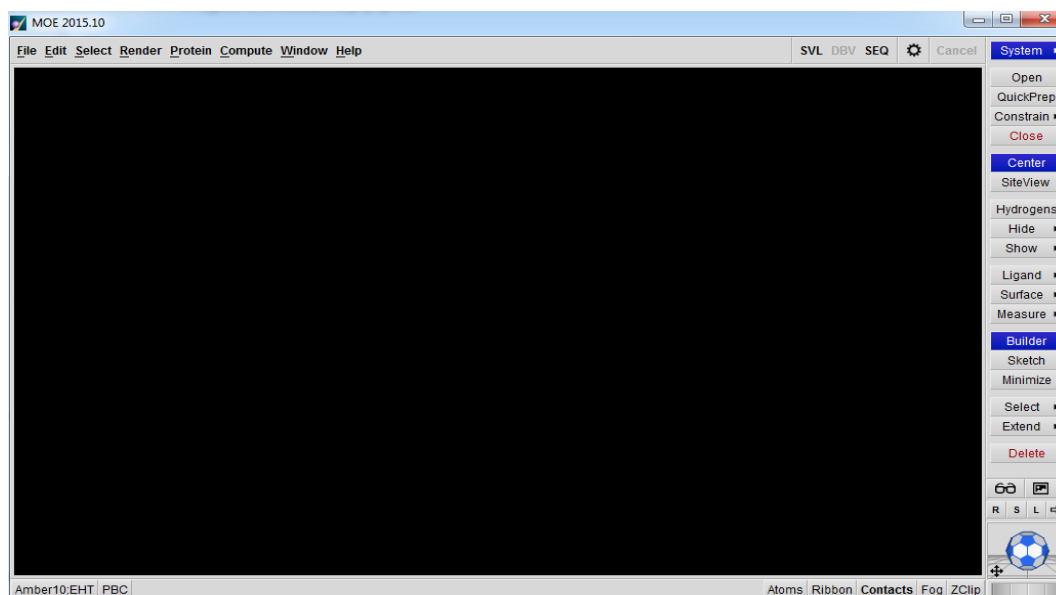


Figure 22: La fenêtre de logiciel MOE.

- Les banques de données

- La banque de données protéiques PDB (Protein Data Bank)

La banque mondiale de données sur les protéines (wwPDB) est la collaboration internationale qui gère le dépôt, le traitement et la distribution des archives PDB. L'archive PDB en ligne est un référentiel des coordonnées et des informations associées pour plus de 38 000 structures, y compris des protéines, des acides nucléiques et de grands complexes macromoléculaires qui ont été déterminés à l'aide de techniques de cristallographie aux rayons X, de RMN et de microscopie électronique (Berman *et al.*, 2007) ; Elle est régulièrement actualisée et disponible en ligne à l'adresse (PDB ; <http://www.rcsb.org/pdb/>).

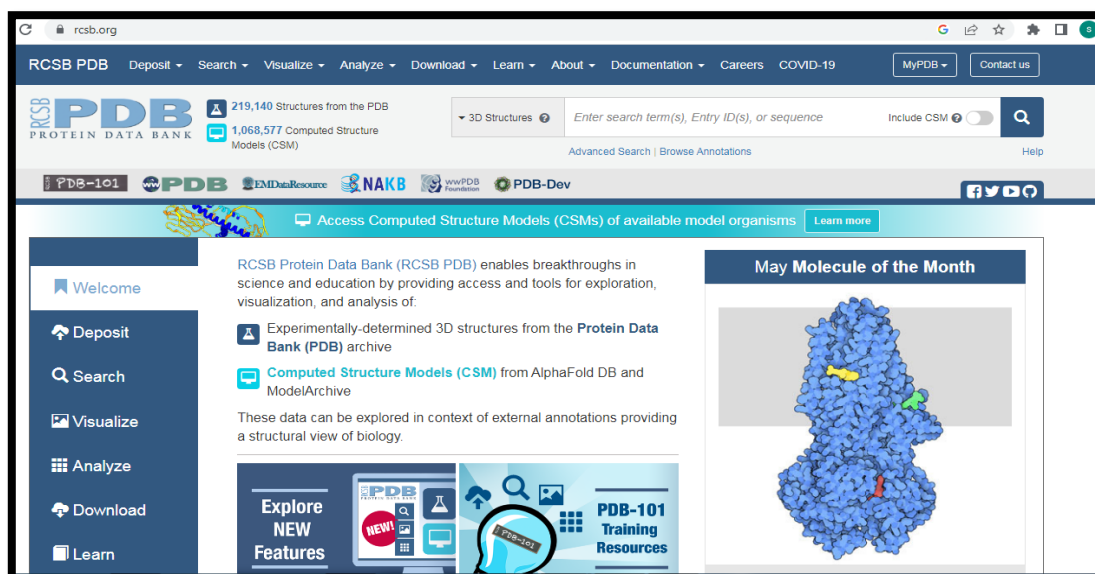


Figure 23 : L'interface graphique du site web de base de données PDB.

➤ PubChem

PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) est un catalogue public de produits chimiques destiné aux communautés scientifiques et au grand public. La base de données regroupe des données chimiques provenant de centaines de sources et les classe en différentes collections de données, telles que la substance, le composé, la protéine, le gène, la voie et le brevet. Ces collections sont reliées les unes aux autres, ce qui permet aux utilisateurs de trouver des enregistrements liés dans les différentes collections (par exemple, des médicaments qui ciblent une protéine ou des gènes modulés par un produit chimique). On peut rechercher PubChem en utilisant un mot-clé (comme un nom de produit chimique, de protéine ou de gène) ou en utilisant une structure chimique. (Kim, 2021).

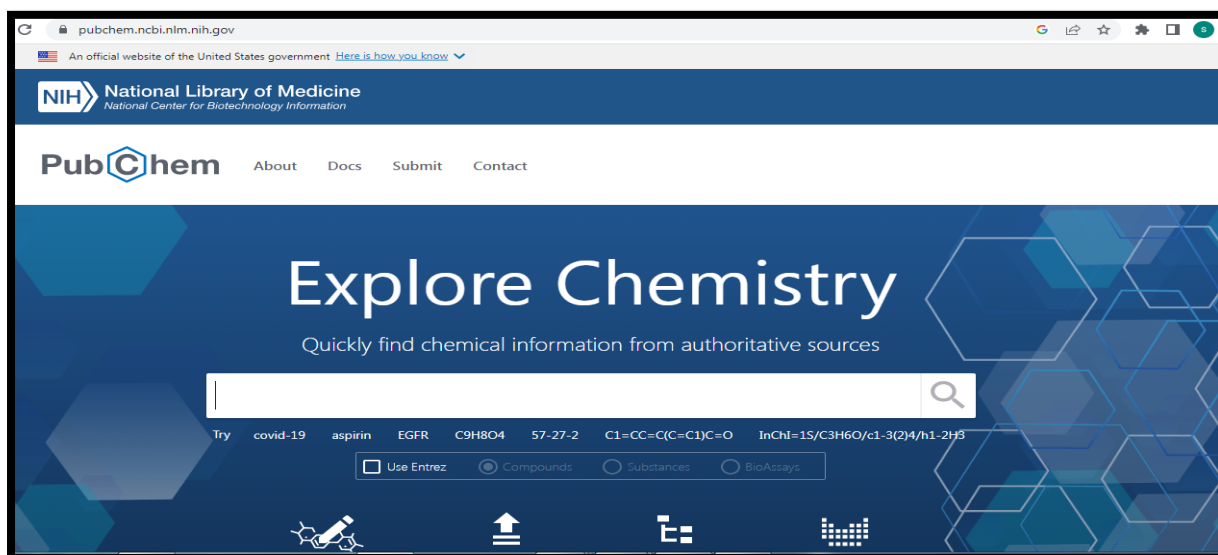


Figure 24 :L'interface visuelle du site web de PubChem.

- Les Serveurs en ligne

➤ SwisseADME

Une molécule puissante doit atteindre sa cible dans l'organisme en concentration adéquate et y rester sous une forme bioactive pendant une période suffisante pour que les événements biologiques attendus se produisent. Le développement de médicaments nécessite de plus en plus tôt dans le processus de découverte l'évaluation de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion (ADME), à un stade où les composés étudiés sont nombreux mais où l'accès aux échantillons physiques est restreint.

Le nouvel outil Web SwissADME est présenté ici, offrant un accès gratuit à un ensemble de modèles prédictifs rapides mais solides pour les caractéristiques physicochimiques, la pharmacocinétique, la similitude avec les médicaments et la convivialité de la chimie médicinale. (Daina et al., 2017).

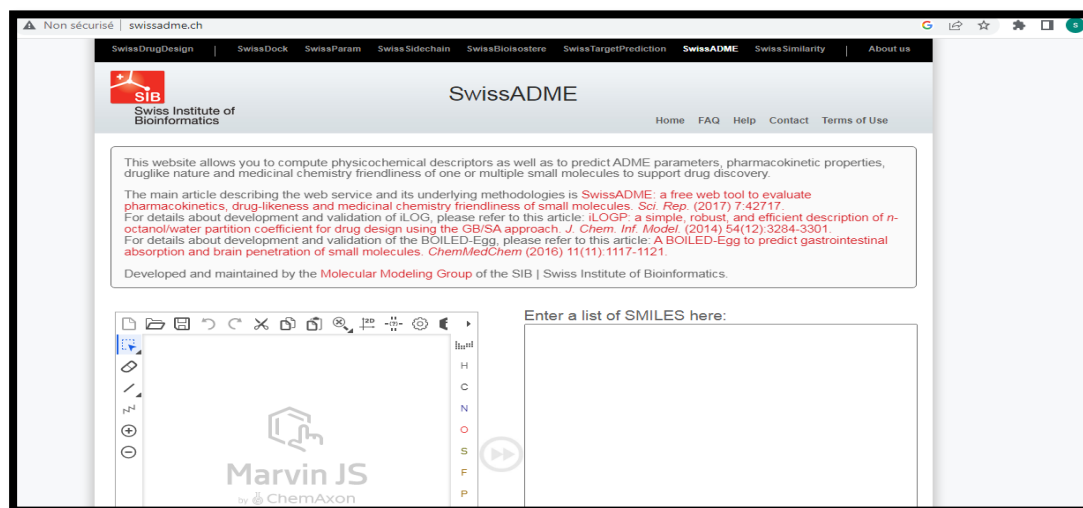


Figure 25: Page principale de SwissADME.

➤ ProTox-II

Nous présentons ici ProTox-II qui intègre la similarité moléculaire, les pharmacophores, les propensions aux fragments et les modèles d'apprentissage automatique pour la prédiction de divers paramètres de toxicité ; tels que la toxicité aiguë, l'hépatotoxicité, la cytotoxicité, la cancérogénicité, la mutagénicité, l'immunotoxicité, les voies d'effets indésirables et les cibles de toxicité. (Banerjee et al., 2018).

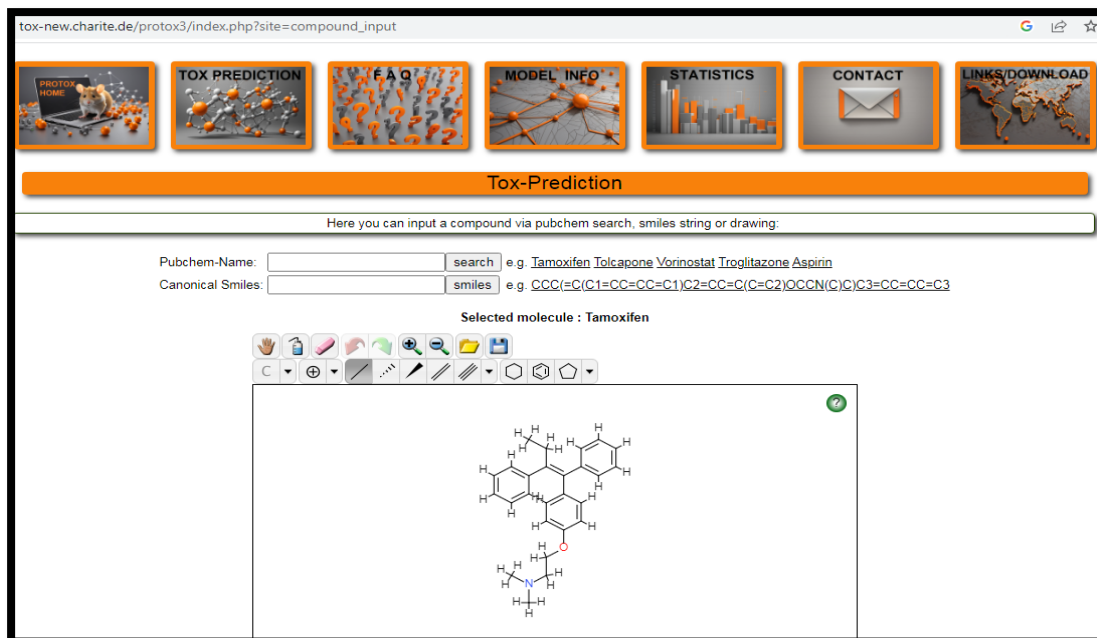


Figure 26 : Site principal du serveur ProTox-II.

II. Méthodologie de calculs

1. Préparation de la protéine

La protéine est le récepteur auquel le ligand va se lier et effectuer le processus du Docking, Dans notre travail, nous avons utilisé la base de données PDB (Protein Data Bank) pour télécharger la protéine clé MAOB sous le code 2V5Z, ensuite on a ouvert la protéine dans le programme MOE, les étapes de la préparation de la protéine sont les suivantes :

- Garder la chaîne b lié à la molécule de référence et supprimé la chaîne A.
- élimination des molécules d'eau.
- Ajouter les molécules d'hydrogène.
- Correction des cassures des atomes.
- Fixation de la charge partielle des atomes.
- la minimisation d'énergie.

A la fin de la préparation de la protéine, on a séparé le site actif du Docking (Ligand Pocket).

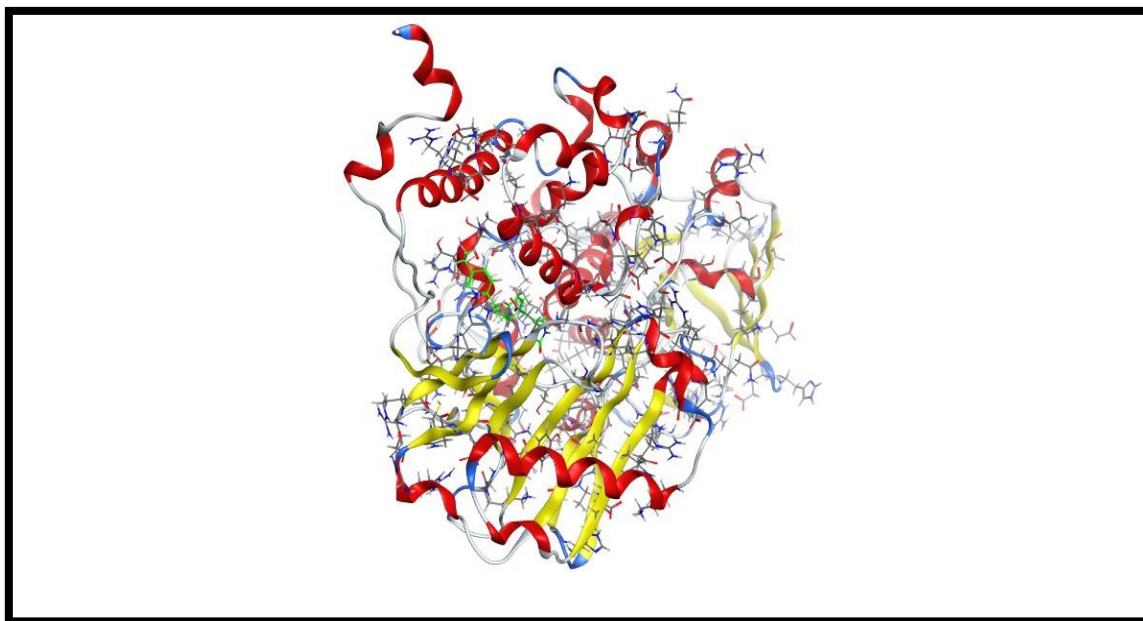


Figure 27 : La structure 3D de la MAOB.

2. Préparation des ligands

Dans notre recherche nous avons choisis la monoamine oxydase b comme cible (MAOB), 95 composés bioactifs provenant de différentes sources végétales rassemblés à partir d'une base de données publiques et d'articles de recherche (PubChem). (Alam, A *et al*, 2018 ; Mendie, L. E., &Hemalatha, S, 2022).

, les étapes de préparation des ligands sont les suivantes :

- Ajouter les molécules d'hydrogène.

- Fixation de la charge partielle.
- Minimisation d'énergie.
- L'enregistrement du ligand préparé.

Après la préparation, les ligands sont prêts pour le processus du Docking.

Tableau 5 : Les Quatre-vingt-quinze ligands préparés.

N° des ligands	Ligands	N° des ligands	Ligands
1	6-Shogaol	50	Gallic acid
2	α -Zingiberene	51	Naringin
3	Andrographolide	52	Capsaicin
4	Apigenin	53	Psychotrine
5	Bassic acid	54	Cinnamic acid
6	Linoleic acid	55	Plicamine
7	Berberine	56	Narciclasine
8	Chlorogenic acid	57	Catechin
9	Chrysin	58	Lycoricidine
10	Colchicine	59	caffeic ac
11	Corydine	60	coumaric ac
12	Crocetin	61	gallic ac
13	Curcumin	62	Menthol
14	Curdione	63	ferulic ac
15	Cyanidin	64	rosmarinic ac
16	Decursinol	65	sinapic ac
17	Ellagic acid	66	Vitamin C
18	Emodin	67	Vitamin E
19	Epicatechin	68	Melatonin
20	Epigallocatechin	69	Alpha carotene
21	Eriodyctiol	70	Astaxanthin
22	Etoposide	71	Beta carotene
23	Eugenol	72	Canthaxanthin
24	Fisetin	73	Lutein
25	Genkwanin	74	Lycopene
26	Ginkgetin	75	Zeaxanthin

27	Isorhamnetin	76	Tangeritin
28	Kaempferol	77	Isorhamnetin
29	Licochalcone A	78	Myricetin
30	Luteolin	79	Eriodictyol
31	Hispidulin	80	Hesperetin
32	Nectandrin B	81	Gallocatechin
33	Niaziminin	82	Epicatechin
34	Nimbolide	83	Salicylic acid
35	Oleanolic acid	84	Theaflavin
36	Panaxadiol	85	Daidzein
37	Panaxatriol	86	Ganistein
38	Plumbagin	87	Glycitein
39	Podophyllotoxin	88	Resveratrol
40	Quercetin	89	Pterostilbene
41	Salvicine	90	Cichoric acid
42	Silibinin	91	Delphinidin
43	Tetrandrine	92	Malvidin
44	Theaflavin	93	Pelargonidin
45	Tylophorine	94	Peonidin
46	Ursolic acid	95	Petunidin
47	Withaferin A		
48	Yuanhuanin		
49	Hecogenin		

3. Le Docking Moléculaire

Le processus du Docking moléculaire permet de prédire comment deux molécules interagissent entre elles, c'est une méthode la plus courantes chez les chercheurs dans la fabrication des médicaments. Dans cette étape on utilise le logiciel MOE comme outil pour effectuer les études de Docking qui permet d'avoir la meilleure position de chaque ligand dans le site actif étudié classé par leur score d'affinité, RMSD, et les acides aminés clés associés à la cible, on distingue 2 étapes du Docking :

- En premier on dock la molécule de référence pour la prendre comme référence

- Ensuite on fait docker les 95 ligands dans le site actif (Ligand Pocket), le Docking moléculaire il va nous permettre de créer la meilleure position de chaque ligand étudié au sein du site actif, en premier lieu selon leur RMSD puis le score et les interactions avec les acides aminés clés. A la fin du Docking on obtient un complexe ligand-récepteur. Ce dernier il va s'adapter à la conformation la plus stable, cela veut dire le niveau énergétique le plus faible. Les résultats dans le tableau numéro 6.

Résultats et discussion

I. Résultats et discussion

1 Résultats du Docking

Après avoir docker les 95 molécules dans le logiciel MOE, nous avons sélectionnées 6 molécules qui sont les meilleures dans les 3 conditions score (score, RMSD, les interactions avec les acides aminées clés).

Tableau 6: Les Résultats du Docking.

Ligand	Score	RMSD
Molécule de référence	-8,8385	1,8665
1. Alpha carotene	-11,3244	1,3409
2. Astaxanthin	-12,5949	2,1127
3. Beta carotene	-12,1530	1,4387
4. Canthaxanthin	-11,8052	1,2358
5. Coumaricac	-4,9667	0,9843
6. Daidzein	-6,5083	1,5504
7. Epicatechin	-6,7196	1,9515
8. Epigallocatechin	-6,3701	1,6358
9. Eriodictyol	-6,9808	1,7812
10. Eriodyctiol	-6,6897	1,9452
11. Etoposide	-8,0648	1,6793
12. Eugenol	-5,3316	1,2192
13. Ferulicac	-5,6608	1,3502
14. Fisetin	-6,5724	0,7994
15. Gallicac	-4,9405	4,4085
16. Gallocatechin	-6,3425	0,8942
17. Ganistein	-6,5048	0,9326
18. Genkwanin	-7,0913	0,7848
19. Ginkgetin	-7,6859	1,2680
20. Glycitein	-6,5637	0,9817
21. Hesperetin	-7,1658	1,2037
22. Hispidulin	-7,1986	3,1772
23. Isorhamnetin	-7,2588	4,5020

24.	Kaempferol	-6,9812	1,0986
25.	Licochalcone a	-7,4877	0,7664
26.	Lutein	-11,6943	1,8112
27.	Luteolin	-6,7877	1,7865
28.	lycopene	-12,2769	1,7253
29.	Melatonin	-6,6113	1,1425
30.	Menthol	-5,7070	1,0982
31.	Myricetin	-7,0422	0,8777
32.	Nectandrin b	-7,5132	1,5563
33.	Niaziminin	-9,2744	2,0126
34.	Nimbolide	-6,1180	2,9977
35.	Oleanolicacid	-3,4718	2,1065
36.	Panaxadriol	-0,6975	0,9564
37.	Panaxatriol	-4,2256	1,5574
38.	Plumbagin	-5,2057	0,7039
39.	Podophyllotoxin	-6,5387	1,2578
40.	Pterostilbene	-7,0043	0,9898
41.	Resveratrol	-6,0580	1,0352
42.	Rosmarinicac	-7,1891	1,6707
43.	Sinapicac	-6,3985	1,6038
44.	Tangeritin	-7,6634	2,1156
45.	Theaflavin	-2,8092	1,8413
46.	Vitamin c	-5,2863	2,9466
47.	Vitamin e	-10,6808	1,5868
48.	Zeaxanthin	-12,4452	1,7302
49.	Alpha zingiberne	-6,4058	0,9053
50.	Andrographolide	-6,0391	2,5175
51.	Apigenin	-6,5400	3,2443
52.	Bassicacid	-3,5631	1,2540
53.	Berberine	-7,6887	1,4020
54.	Caffeiac	-5,2361	1,3191
55.	Capsaicin	-8,2521	1,2945
56.	Chlorogenicacid	-8,5065	2,3736

57.	Chrysin	-6,3192	1,1031
58.	Cianidanol	-6,4818	1,5154
59.	Cichoricacid	-9,3242	2,1219
60.	Cinnamicacid	-4,6727	3,7868
61.	Colchicine	-7 ,6697	1,4714
62.	Corydine	-6,5049	1,4957
63.	Coumaricac	-5,1429	1,3200
64.	Crocetin	-7,7799	1,3749
65.	Curcumin	-8,7150	1,1029
66.	Curdione	-5,0913	1,0563
67.	Cyanidin	-5,9311	1,2035
68.	Decursinol	-6,3115	1,5935
69.	Delphinidin	1,6684	0,5494
70.	Ellagicacid	-6,0310	1,8300
71.	Emodin	-6,8221	1,1787
72.	Epicatechin	-6,7297	0,8070
73.	Epigallocatechin	-6,8144	1,0392
74.	Gallicacid	-5,0756	2,6624
75.	Hecogenin	-5,9961	1,2750
76.	Linoleicacid	-8,3598	1,4432
77.	Lyoridine	-7,5321	1,9455
78.	Malvidin	-6,6983	1,4026
79.	Narciclasine	-6,5506	1,1399
80.	Naringin	-8,4759	1,7351
81.	Pelargonidin	-6,4025	2,2677
82.	Peonidin	-6,7973	0,8563
83.	Petunidin	-7,2940	3,3916
84.	Pilcamine	-7,3621	0 ,9189
85.	Psychotrine	-7,5076	1,8796
86.	Quercetin	-7,0652	2,2693
87.	Salicylicacid	-4,5970	2 ,0855
88.	Salvicine	-7,8994	1,3099
89.	Shogaol	-7,5827	1,6562

90.	Silibinin	-8,1320	3,8793
91.	Tetrandrine	19,6652	3,2445
92.	Tylophorine	-5,3523	0,8145
93.	Ursolicacid	-3,8662	1,1398
94.	Withaferin a	-7,7141	1,4450
95.	Yuanhuanin	-9,2744	1,6981

Parmi les 95 ligands nous avons sélectionnée que **6** ligands qui représentent l'énergie de score et la valeur RMSD les plus bas par rapport aux autres ligands et à la molécule de référence, avec interactions aux acides aminés clés (**pro102**, **Ile99**, **Tyr435**), cela montre que ses ligands sont les plus stables.

2 Les interactions de 2D des ligands dans le site actif

2.1 Etoposide

- Numéro : [11] Score : -8,0648 RMSD : 1,6793
- Interaction de ligand : **Tyr435**

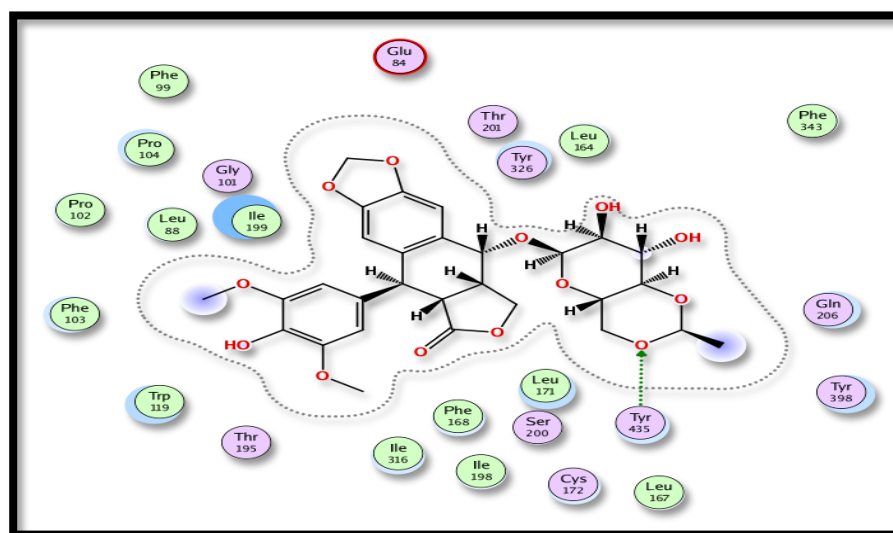


Figure 28 : Les interactions de l'Etoposide dans le site actif.

2.2 Niaziminin

- Numéro : [33] Score : -9,2744 RMSD : 2,0126

- Interaction de ligand : **Tyr 435**

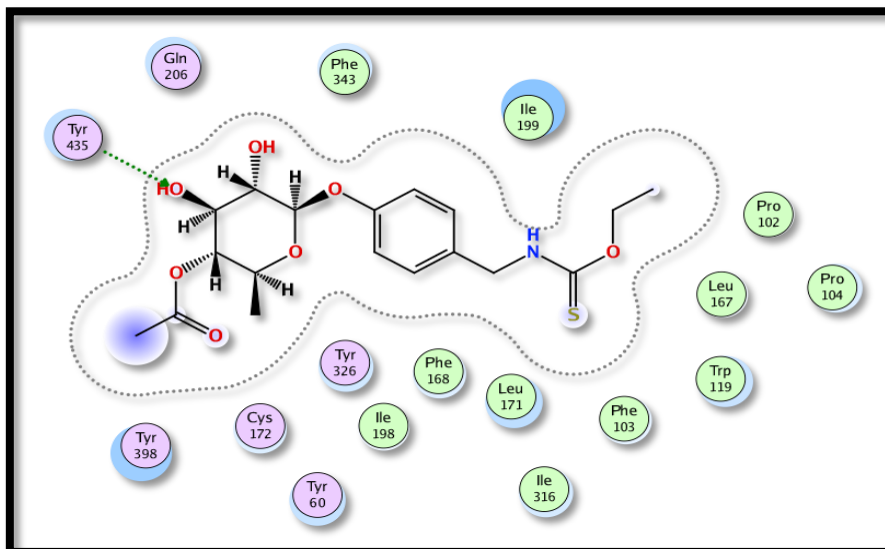


Figure 29: Les Interactions de la Niaziminin dans le site actif.

2.3 Cichoric acid

- Numéro : [59] score: -9, 3242 RMSD: 2,1219
- Interaction ligand : **Tyr435**, cys172

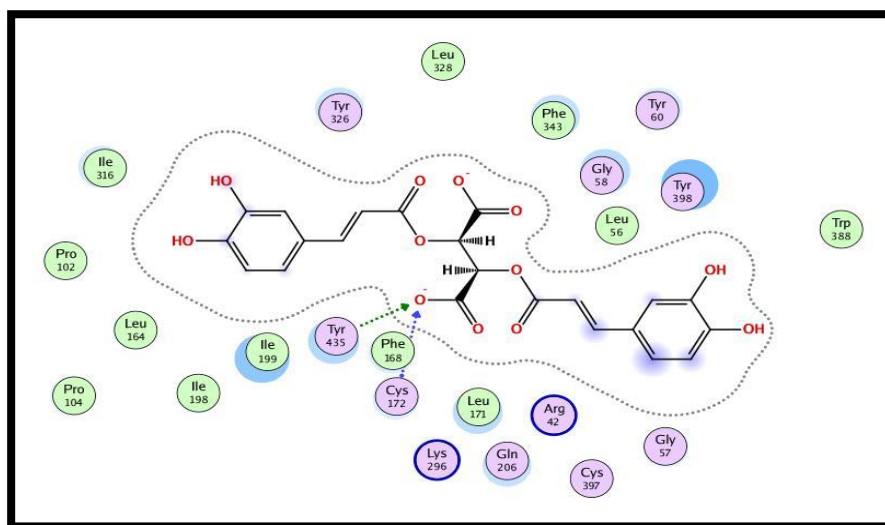


Figure 30 : Les Interactions de cichoric acid dans le site actif.

2.4 Naringin

- Numéro : [80] Score : -8,4759 RMSD : 1,7351
- Interactions ligand : Ser59, gly58, lys296.

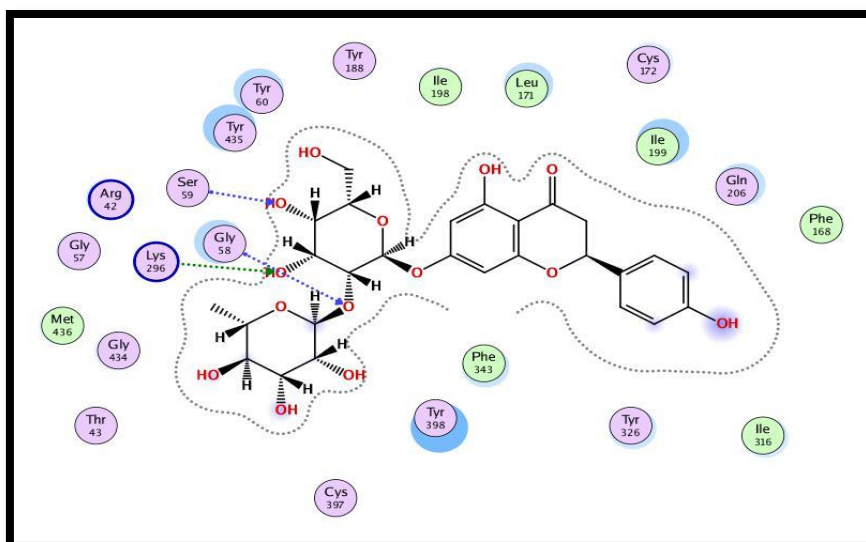


Figure 31 : Les interactions de Naringin dans le site actif.

2.5 Tetrandrine

- Numéro : [91] Score : 19,6652 RMSD : 3,2445
- Interaction ligand : **Tyr435**, Tyr398, Tyr60, gln206

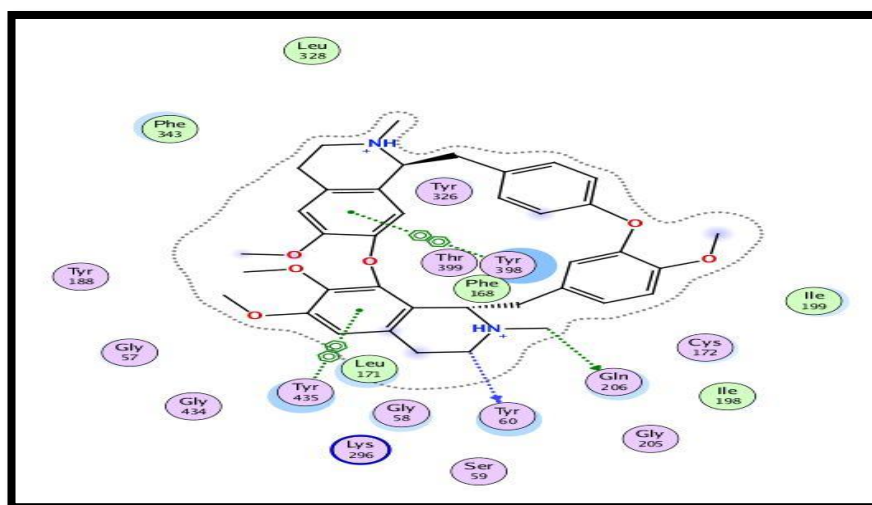


Figure 32 : Les Interactions de Tetrandrine dans le site actif.

2.6 Nectandrine b

- Numéro : [32] Score : -9,2744 RMSD : 2,0126
- Interaction ligand : **Tyr435** ; **Ile199** ; Tyr60

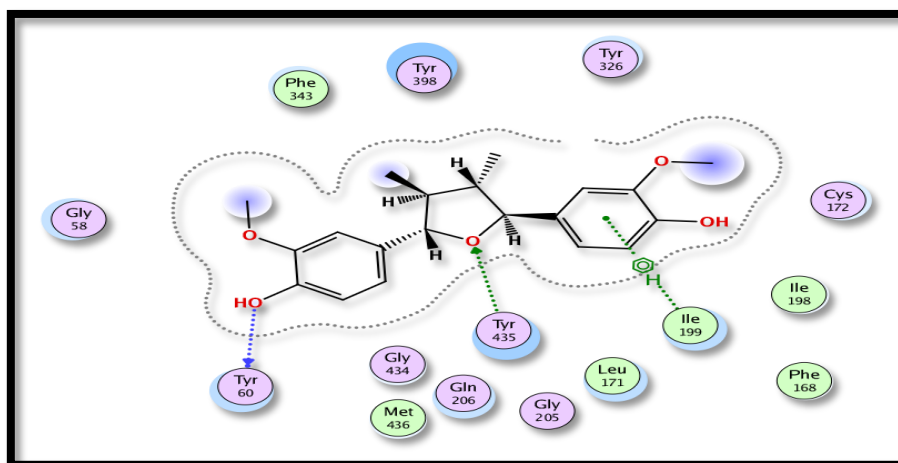


Figure 33 : Les Interactions de Nectandrine b dans le site actif.

3 Filtrage ADME

La lipophilie et la solubilité se sont des propriétés physico-chimiques qui jouent un rôle très important dans la progression d'un médicament vers un candidat médicament réussi. Nous avons utilisé le swissADME pour faire ces calculs. Pour la mesure du score on a utilisé plusieurs paramètres tels que :

La lipophilie ($X \text{ Log } p \leq 5$), le poids moléculaire (MW) ($150 < \text{MW} \leq 500$ g/mol), polarité ($20 < \text{TPSA} < 140$), solubilité ($0 < \text{log } S < -6$), saturation ($0,25 < \text{Fraction Csp3} < 1$) et flexibilité ($0 < \text{des liaisons rotatives} < 15$). Les propriétés physicochimiques des ligands et de la molécule de référence sont indiquées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Propriétés physicochimiques des ligands.

Ligands	MW	HBA	HBD	NROT	Log p ≤ 5	MR	Log s	TPSA	CSp3
Pioglitazone (MR)	356,44	4	1	7	3,75	102,17	-4,31	93,59	0,32
Etoposide	588,56	13	3	5	0,60	139,11	-3,75	160,83	0,55
Niaziminin	399,46	7	3	9	1,32	100,23	-2,72	138,57	0,56
Cichoric acid	474,37	12	6	11	2,01	114,00	-3,58	208,12	0,09
Naringin	580,53	14	8	6	-0,44	134,91	-2,98	225,06	0,52
Tetrandrine	622,75	8	0	4	6,66	186,07	-8,02	61,81	0,37
Nectandrine b	344,40	5	2	4	3,73	95,93	-4,42	68,15	0,40

MW: molecular weight.

HBA: Num. H-bond acceptors.

HBD: Num. H-bond donors.

NROT: Num. rotatable bonds.

LogP: Log Po/w (XLOGP3).

TPSA: Topological polar surface Area.

MR: Molar Refractivity.

CSp3: Fraction Csp3.

D'après le tableau, on voit que la valeur de log p des 5 ligands «**Etoposide, Niaziminin, Cichoric acid, Naringin, Nectandrine b**» est inférieure à 5 cela signifie qu'ils ont une bonne solubilité dans l'eau, une élimination efficace par les reins et une perméabilité à travers la membrane cellulaire, sauf la Tétrandrine elle est supérieure à 5.

- Le poids moléculaire de certains ligands ayant des valeurs inférieures à 500g/mol. On cite ces ligands : **Niaziminin, Cichoric acid, Nectandrine b**. donc ils traversent facilement les membranes cellulaires au contraire aux autres ligands qui possèdent un poids moléculaire supérieur à 500 g/mol.
- Les valeurs de TPSA des 3 ligands «**Niaziminin, Tétrandrine et Nectandrine b**» ont des valeurs inférieures à 140Å², ce qui montre la bonne prédiction de la biodisponibilité orale et le transport à travers les membranes
- Les valeurs des liaisons rotatives de tous les ligands sont inférieures à 15, Cela signifie que toutes ces ligands ils sont capables de présenter une activité biologique sans avoir des problèmes d'absorption par voie orale.

Tableau 8: Druglikeness (Propriété médicamenteuse) et la biodisponibilité des ligands.

Ligands	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge	Bioavailability score
Pioglitazone (MR)	0	0	0	0	0	0,55
Etoposide	2	3	1	1	2	0,17
Niaziminin	0	0	0	1	0	0,55
Cichoric acid	2	0	2	1	3	0,11
Naringin	3	4	1	1	3	0,17
Tétrandrine	1	4	0	0	2	0,55
Nectandrine b	0	0	0	0	0	0,55

Dans le tableau suivant, Il existe 3 ligands ont la même valeur dans le score de la biodisponibilité (0,55) sont : **Niaziminin**, **Tetrandrine**, **Nectandrine b** mais un seul ligand qui respecte la règle de Lipinski et les règles de Muegge et Veber et Ghose et à la fin la règle de l'Egan c'est le « **Nectandrine b** ».

Tableau9 : Résultats pharmacocinétique des ligands.

Ligands	ABS GI	BBB Perm éant	P-gp Substr at	CYP1 A2In hibito r	CYP2 C19I nhibit or	CYP2 C9In hibito r	CYP 2D6I nhibi tor	LogK p(cm/s)	CY P3A 4
Molécule De référence	High	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	-5,81	Yes
Etoposide	Low	No	Yes	No	No	No	Yes	-9,46	No
Niaziminin	High	No	Yes	No	No	No	No	-7,80	No
Cichoric acid	Low	No	Yes	No	No	No	No	-7,77	No
Naringin	Low	No	Yes	No	No	No	No	-10,15	No
Tetrandrine	High	No	No	No	No	No	No	-5,37	No
Nectandrine b	High	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	-5,75	Yes

De nombreux barrières membranaire rencontre le médicament lorsque qu'il est absorbé, telles que les cellules épithéliales, gastro intestinale, membrane hépatocytaire, paroi capillaire sanguine, organe restrictif barrière (par exemple, barrière encéphalique), gloméruleet cible cellule. Une molécule est dite moins de peau permanent si la valeur de log kp est plus négatif.

D'après les résultats ADME du Tableau on résulte que :

- Tous les ligands sont moins pénétrants dans la peau.
- Le paramètre (**GI**) explique la tension d'absorption de la molécule dans le gastro-intestinale, il existe 3 ligands qui sont fortement absorbé dans l'intestin HIA « **Etoposide**, **Cichoric acid**, **Naringin** ».
- Tous les ligands et la molécule de référence montrent une réponse négative pour (**BBB**) bloodbrainbarrier (barrière hémato-encéphalique qui protège le cerveau en contrôlant ce qui peut passer du sans au cerveau), sauf un ligand « **Nectandrine b** ».
- Le paramètre (**p-gp**) ou la p-glycoprotéine est un transporteur membranaire impliqué dans la cinétique de nombreux xénobiotiques. Cette protéine permettant l'efflux des

xénobiotiques et présente au sein des différents organes responsables de l'absorption et de l'excrétion des médicaments, il existe un seul ligand qui est un substrat de **P-gp** « Tetrandrine ».

- Le paramètre **CYP3A4** est le plus important parmi toutes les enzymes en raison de la métabolisation de 50% de tous médicaments et l'enzyme **CYP2C9** métabolise principalement le médicament utilisé en clinique.

Donc d'après le tableau 9 des résultats pharmacocinétique l'enzyme CYP3A4 il va métaboliser qu'un seul ligand « **Nectandrine b** ».

En dernier, d'après les résultats des propriétés d'ADME on peut choisir 2 ligands « **Nectandrine b et Niaziminin** » qui donne des bons résultats.

4 Prédiction de toxicité

Tableau 10 : Les Résultats de prédiction de toxicité.

Ligand	DL 50mg /kg	Classe	Hépatotoxicité	Cancérogénicité	Immunotoxicité	Mutagénicité	Cytotoxicité	Neurotoxicité
Molécule de référence	1000	4	Active	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Active
Niaziminin	4000	5	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
Tetrandrine	1700	4	Inactive	Active	Active	Active	Inactive	Active
Nectandrine b	1500	4	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
Naringin	2300	5	Active	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Active
Etoposide	215	3	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
Cichoric acid	5000	5	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive

Après avoir la prédiction de toxicité des 3 ligands qui ont été sélectionnées après le test ADME, nous avons choisis le ligand numéro 32 « **Nectandrine b** », parce que la DL50 de ce ligand est plus élevé que celle de la molécule de référence, et on sait que plus la DL50 est élevée moins qu'il y a une toxicité ; en plus cette molécule ne provoque aucune sorte de toxicité (Hépatotoxicité, Cancérogénicité, Mutagénicité, Cytotoxicité, Neurotoxicité).

Conclusion et perspective

Les avancées dans le traitement de la maladie de Parkinson sont un signe d'une avancée majeure dans la prise en charge de cette maladie neurodégénérative. Les différentes méthodes de traitement, telles que les médicaments, la chirurgie et les thérapies complémentaires, ont été étudiées dans le but de réduire les symptômes et d'améliorer la qualité de vie des patients. Néanmoins, malgré ces avancées, des difficultés demeurent à surmonter, notamment en ce qui concerne l'accès aux soins, les dépenses et la recherche de traitements curatifs. Il est donc essentiel de continuer à mener des recherches et à sensibiliser afin d'améliorer la prise en charge globale de la MP.

Dans cette étude, nous avons exposé une analyse approfondie sur la recherche et le développement de nouveaux médicaments en utilisant les techniques *in silico*.

Les techniques *in silico* sont couramment et fréquemment employées afin de réduire les dépenses et le temps nécessaires à la découverte de nouveaux médicaments. Les IMAO-B jouent un rôle crucial dans la prise en charge clinique de la maladie de Parkinson. L'approche employée dans cette étude a clairement démontré que le nouvel inhibiteur est efficace.

Le Docking moléculaire de 95 ligands a été effectué en utilisant le logiciel MOE. Grâce à ces résultats, nous avons pu identifier le complexe le plus stable en utilisant des critères de sélection spécifiques tels que le score le plus élevé, le RMSD et l'interaction avec les acides aminés clés présents dans le site actif.

En conclusion, étant donné les résultats obtenus de Docking moléculaire, qui vise à découvrir un nouvel inhibiteur, et après avoir appliqué le filtrage ADME qui examine les propriétés physicochimiques, Druglikeness, la biodisponibilité et les résultats pharmacocinétiques des ligands ainsi que la prédiction de leur toxicité, on résulte que le ligand **Nectandrine b** présente une inhibition efficace de la **monoamine-oxydase B**.

Afin d'améliorer les perspectives à venir, il faut tester l'activité biologique du **Nectandrine b** inhibiteur récemment proposé dans une étude expérimentale *in vitro* et/ou *in vivo* afin de confirmer les résultats théoriques obtenus *in silico*.

Références

A

- Alam, A., Tamkeen, N., Imam, N., Farooqui, A., Ahmed, M. M., Tazyeen, S., ... & Ishrat, R.** (2018). Pharmacokinetic and molecular docking studies of plant-derived natural compounds to exploring potential anti-Alzheimer activity. *In Silico Approach for Sustainable Agriculture*, 217-238.
- Aubignat, M., Lefranc, M., Tir, M., & Krystkowiak, P.** (2020). Deep brain stimulation programming in Parkinson's disease: Introduction of current issues and perspectives. *Revue Neurologique*, 176(10), 770-779.
- Aubignat, M., Tir, M., & Krystkowiak, P.** (2021). Les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson de la physiopathologie au diagnostic précoce. *La Revue de Médecine Interne*, 42(4), 251-257.
- Aubignat, M., Zouitina, Y., Krystkowiak, P., Tir, M., & Andriuta, D.** (2020). Céphalées et hypothermies périodiques spontanées (syndrome de Shapiro) au cours de la maladie de Parkinson. *La Revue de Médecine Interne*, 41, A215-A216.

B

- Badanjak, K., Fixemer, S., Smajić, S., Skupin, A., & Grünwald, A.** (2021). The contribution of microglia to neuroinflammation in Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4676.
- Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., & Preissner, R.** (2018). ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic acids research*, 46(W1), W257-W263.
- Benabid, A. L., Koudsié, A., Benazzouz, A., Fraix, V., Ashraf, A., Le Bas, J. F., ... & Pollak, P.** (2000). Subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Archives of medical research*, 31(3), 282-289.
- Berman, H., Henrick, K., Nakamura, H., & Markley, J. L.** (2007). The worldwide Protein Data Bank (wwPDB): ensuring a single, uniform archive of PDB data. *Nucleic acids research*
- Bonnet, A. M.** (2001). Symptômes de la maladie de Parkinson. *Gérontologie et société*, 2497(2), 129-138.
- Bortolato, M., Chen, K. et Shih, JC** (2008). Inactivation de la monoamine oxydase : de la physiopathologie à la thérapeutique. Examens avancés de l'administration de médicaments, 60 (13-14), 1527-1533.

C

- Carrarini, C., Russo, M., Dono, F., Di Pietro, M., Rispoli, M. G., Di Stefano, V., ... & Bonanni, L.** (2019). A stage-based approach to therapy in Parkinson's disease. *Biomolecules*, 9(8), 388.
- Chen, R., Xiao, J., Ni, Y., Xu, HF, Zheng, M., Tong, X., ... et Tang, WJ** (2016). Nouveau pyrazolo tricyclique [1, 5-d][1, 4] benzoxazépine-5 (6H)-one : conception, synthèse, modèle et utilisation comme inhibiteurs de hMAO-B. *Chimie bioorganique et médicinale*, 24 (8), 1741-1748.
- Cheng, K., Li, S., Lv, X., Tian, Y., Kong, H., Huang, X., ... & Liao, C.** (2019). Design, synthesis and biological evaluation of novel human monoamine oxidase B inhibitors based on a fragment in an X-ray crystal structure. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 29(8), 1012-1018.
- Chevalier, J.** (2018). *Microbiote intestinal: de la physiologie à la pathologie. Exemple de la maladie de Parkinson* (Doctoral dissertation, thèse de Doctorat. Université de Lille. France).
- Chimenti, F., Bolasco, A., Secci, D., Chimenti, P., Granese, A., Carradori, S., ... & Alcaro, S.** (2010). Investigations on the 2-thiazolylhydrazine scaffold: Synthesis and molecular modeling of selective human monoamine oxidase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(15), 5715-5723.
- Coatrieux, C.** (2007). Monoamine oxydases et athérosclérose : signalisation mitogène et étude in vivo (Doctoral dissertation, Toulouse 3).
- Colombat, S., & Boulin, M.** (2020). Stratégies thérapeutiques dans la maladie de Parkinson. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(595-596), 25-28.

D

- Dahcheh, T., & Laurence, R. I. S.** Implication de Nur77 dans la maladie de Parkinson.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V.** (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 42717.
- Dehay, B.** (2022). Pathogénie et physiopathologie de la maladie de Parkinson.
- Dhiman, P., Malik, N., Sobarzo-Sánchez, E., Uriarte, E., & Khatkar, A.** (2019). Quercetin and related chromenone derivatives as monoamine oxidase inhibitors: targeting neurological and mental disorders. *Molecules*, 24(3), 418.

DiSabato, D. J., Quan, N., & Godbout, J. P. (2016). Neuroinflammation: the devil is in the details. *Journal of neurochemistry*, *139 Suppl 2*(Suppl 2), 136–153. <https://doi.org/10.1111/jnc.13607>.

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

E

Eger, A. F., Gaudet-Blavignac, C., & Hammer, A. (2009). La maladie de Parkinson. *Université de Genève. page5.*

El Aissouq, A. (2023). *Études in silico sur la recherche et développement (R&D) de nouveaux médicaments destinés aux maladies neurodégénératives* (Doctoral dissertation, Faculté des sciences et techniques, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah).

Evasion (2023) *La maladie de Parkinson Sévit toujours dans la somme, EVASION.* Available at: <https://www.evasionfm.com/la-maladie-de-parkinson-sevit-toujours-dans-la-somme> (Accessed: 27 May 2024).

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

G

Garretti, F., Agalliu, D., Lindestam Arlehamn, C. S., Sette, A., & Sulzer, D. (2019). Autoimmunity in Parkinson's disease: the role of α -synuclein-specific T cells. *Frontiers in immunology*, *10*, 442306.

Gaweska, H., & Fitzpatrick, P. F. (2011). Structures and mechanism of the monoamine oxidase family.

Geha, R. M., Chen, K., Wouters, J., Ooms, F., & Shih, J. C. (2002). Analysis of conserved active site residues in monoamine oxidase A and B and their three-dimensional molecular modeling. *Journal of Biological Chemistry*, *277*(19), 17209-17216.

Giaime, E. (2008). *Mort Cellulaire et Maladie de Parkinson: Rôle de la Synphilin-1, de la Parkine et de DJ-1* (Doctoral dissertation, Université Nice Sophia Antipolis).

Giaime, E. (2008). *Mort Cellulaire et Maladie de Parkinson: Rôle de la Synphilin-1, de la Parkine et de DJ-1* (Doctoral dissertation, Université Nice Sophia Antipolis).

Gilles, C. (2023). *Intérêt d'une intervention métacognitive sur la prise de conscience des troubles auprès de patients cérébrolésés: impact des facteurs de résilience et de personnalité* (Doctoral dissertation, Angers).

Grosdidier, A., Zoete, V., & Michielin, O. (2007). EADock: docking of small molecules into protein active sites with a multiobjective evolutionary optimization. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 67(4), 1010-1025.

Guevara, M., Roche, S., Cam, D., Badagbon, J., Bottlaender, M., Cointepas, Y., ... & De Rochefort, L. (2023, October). Définition de la normalité du fer intracérébral par IRM/QSM pour le diagnostic des maladies neurodégénératives. In *Journées Francophones de Radiologie 2023*.

H

Huang, C., Xiong, J., Guan, H. D., Wang, C. H., Lei, X., & Hu, J. F. (2019). Discovery, synthesis, biological evaluation and molecular docking study of (R)-5-methylmellein and its analogs as selective monoamine oxidase A inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(10), 2027-2040.

K

KANDOUSSI, I. (2021). Thérapie ciblée de la voie PI3K/AKT/mTOR par exploration des inhibiteurs duels ; communs et développement d'un pharmacophore.

Kempuraj, D., Thangavel, R., Natteru, P. A., Selvakumar, G. P., Saeed, D., Zahoor, H., ... & Zaheer, A. (2016). Neuroinflammation induces neurodegeneration. *Journal of neurology, neurosurgery and spine*, 1(1).

Kim, S. (2021). Exploring chemical information in PubChem. *Current protocols*, 1(8), e217.

L

LAMMOUCHI Salma, S. H. (2023). Étude d'amarrage moléculaire, des propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques in silico de composés phytochimiques ciblant l'EGFR comme site thérapeutique pour le cancer (Doctoral dissertation, Université Echahid Chikh Larbi Tebessi-Tebessa).

Lee, T. K., & Yankee, E. L. (2021). A review on Parkinson's disease treatment. *Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 8, 222-244.

Legoabe, L. J., Petzer, A., & Petzer, J. P. (2012). Selected chromone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 22(17), 5480-5484.

Lemonnier, T. (2012). *Modélisation de maladies neurodégénératives à l'aide de cellules souches pluripotentes induites humaines* (Doctoral dissertation, Université René Descartes-Paris V).

M

Markošová, K., Dolejš, I., Stloukal, R., Rios-Solis, L., Rosenberg, M., Micheletti, M., ... & Rebroš, M. (2016). Immobilisation and kinetics of monoamine oxidase (MAO-N-D5) enzyme in polyvinylalcohol gels. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 129, 69-74.

Marras C, Lang A, Van de Warrenburg BP, Sue CM, Tabrizi J, et al. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord* 2016 ; 31(4) :436–57. © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society).

MENASSEL Djihane, L. R. (2023). Étude in silico pour découvrir de nouveaux inhibiteurs de la TK-Bcr-Abl en tant-que cible thérapeutique impliquée dans la leucémie myéloïde chronique (Doctoral dissertation, Université EchahidChikh Larbi Tebessi-Tebessa).

Mendie, L. E., & Hemalatha, S. (2022). Molecular docking of phytochemicals targeting GFRs as therapeutic sites for cancer: an in-silico study. *Applied biochemistry and biotechnology*, 194(1), 215-231.

Müller, T., & Möhr, J. D. (2019). Pharmacokinetics of monoamine oxidase B inhibitors in Parkinson's disease: current status. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 15(5), 429-435.

N

N. T. Tzvetkov, H. G. Stammeler, B. Neumann, S. Hristova, L. Antonov, and M. Gastreich, "Crystal structures, binding interactions, and ADME evaluation of brainpenetrant N-substituted indazole-5-carboxamides as subnanomolar, selective monoamine oxidase B and dual MAO-A/B inhibitors," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 127, pp. 470–492, 2017, doi: 10.1016/j.ejmech.2017.01.011.

Née Soufi, M. L. W. (2016). Contribution à la modélisation des interactions dans les biomolécules: Cas de la Maladie de Parkinson.

Nel, M. S., Petzer, A., Petzer, J. P., & Legoabe, L. J. (2016). 2-Heteroarylidene-1-indanone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorganic chemistry*, 69, 20-28.

O

Overton, P. G., & Coizet, V. (2020). The neuropathological basis of anxiety in Parkinson's disease. *Medical Hypotheses*, 144, 110048.

R

- Ramsay, R. R.** (2016). Molecular aspects of monoamine oxidase B. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological Psychiatry*, 69, 81-89.
- Reichert, C. O., de Freitas, F. A., Sampaio-Silva, J., Rokita-Rosa, L., Barros, P. D. L., Levy, D., & Bydlowski, S. P.** (2020). Ferroptosis mechanisms involved in neurodegenerative diseases. *International journal of molecular sciences*, 21(22), 8765.
- Riederer, P., & Müller, T.** (2017). Use of monoamine oxidase inhibitors in chronic neurodegeneration. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 13(2), 233-240.
- Rolland, A. S., Moreau, C., Devedjian, J. C., Deplanque, D., Bordet, R., Carrière, N., ... & FAIRPARK-II study group.** (2019). Nouvelle stratégie de neuroprotection basée sur la chélation conservatrice du fer dans la maladie de Parkinson. *Pratique Neurologique-FMC*, 10(2), 44-54.

S

- Sammour, M. D. M.** Dossier documentaire La maladie de PARKINSON Document établi avec le concours méthodologique de la HAS, conforme à la méthode de la HAS de production des listes de critères d'évaluation et d'amélioration des pratiques professionnelles.
- Segura-Aguilar, J., Paris, I., Muñoz, P., Ferrari, E., Zecca, L., & Zucca, F. A.** (2014). Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, 129(6), 898-915.

T

- Taylor, R. D., Jewsbury, P. J., & Essex, J. W.** (2002). A review of protein-small molecule docking methods. *Journal of computer-aided molecular design*, 16, 151-166.
- Thobois, S., Prange, S., Sgambato-Faure, V., Tremblay, L., & Broussolle, E.** (2017). Imaging the etiology of apathy, anxiety, and depression in Parkinson's disease: implication for treatment. *Current neurology and neuroscience reports*, 17, 1-8.
- Tison, F.** (2022). *Les maladies neurodégénératives et maladies apparentées en pratique*. Elsevier Health Sciences.
- Traverse, B. R. M.** (2020). *Activité cérébrale du système opioïde chez les sportifs d'endurance et l'anorexie mentale: Etudes TEP à la [11C]-diprénorphine* (Doctoral dissertation, Lyon).

U

Une maladie de Parkinson, D. (2005). Maladie de Parkinson. *La Revue du Praticien*, 55, 1129.

V

Vilar, S., Cozza, G., & Moro, S. (2008). Medicinal chemistry and the molecular operating environment (MOE): application of QSAR and molecular docking to drug discovery. *Current topics in medicinal chemistry*, 8(18), 1555-1572.

Voland, M. (2017). *Algorithmes pour la prédiction in silico d'interactions par similarité entre macromolécules biologiques* (Doctoral dissertation, Université Paris Saclay (COmUE)).

Liste des sites web

[1]<https://elearning-deprecated.univ-annaba.dz/mod/resource/view.php?id=20594&forceview=1> [17/05/2024].

[2]<https://www.google.com/search?q=marielle+dagens+2020+maladie+neurodegenerative&q=marielle+&aqs=chrome.0.69i5913j69i57j46i131i433i512j69i60l3.7912j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8> [17/05/2024].

[3]https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/parkinsonism_smpr_180418.pdf [17/05/2024].

[4]<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/troubles-du-mouvement/paralysie-supranucl%C3%A9aire-progressive-psz> [17/05/2024].