

Royaume du Maroc المملكة المغربية



كلية الطب والصيدلة

+٥٢٤٧٥١+ | +٥١٤١١٤+ ٨ +٥٠٥٧٥+

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Diabète de type 2 et maladie de parkinson
à propos de 47 cas et revue de la littérature

Mémoire présenté par

Docteur Bouabdellaoui Latifa

Née le 12/01/1990 à Talsinnt-Figuig

Sous la direction de :

Professeur EL OUAHABI HANAN

Session Juin 2021



Remerciements



REMERCIEMENTS



Diabète de type 2 et maladie de parkinson

A NOTRE MAÎTRE

CHEF DE SERVICE

LE PROFESSEUR EL OUAHABI HANAN

Je vous suis extrêmement reconnaissante pour le grand honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail et pour le temps précieux que vous avez consacré à diriger chacune des étapes de cette mémoire.

Vous, cher professeur, êtes un modèle par votre disponibilité pour vos étudiants et vos patients, votre modestie et votre haut degré d'humanité. Votre probité au travail, votre compétence, votre dynamisme et votre sens de responsabilité nous ont toujours impressionnés.

Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse et la bienveillance avec lesquelles vous nous avez accueillies chaque fois.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre fidèle attachement, de notre profonde gratitude et notre haute estime.

A Notre CHÈRE PROFESSEUR SALHI HOUDA

Vous avez effectivement participé à notre formation . Votre compétence, votre ardeur dans le travail, votre dévouement pour le bien être du malade et votre sympathie nous inspirent une grande admiration.

Nous sommes très touchés par votre disponibilité et par le réconfort que vous nous avez apporté lors de notre formation ,étant très instructif grâce à vos efforts, grâce à votre extrême implication.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

A NOTRE CHÈRE PROFESSEUR

NAIMA CHTAOU

PROFESSEUR DE NEUROLOGIE AU CHU HASSAN II FES

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous avez fait en témoignant un vif intérêt pour ce travail et en acceptant de siéger parmi notre honorable jury.

Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse et la bienveillance avec lesquelles vous nous avez accueillies chaque fois.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

PLAN

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

Abréviations:	12
Liste des figures :	16
Liste des tableaux :.....	17
I. Introduction :.....	18
II. Généralités :.....	19
1. La maladie de Parkinson :.....	19
2. Le diabète de Type 2 :.....	22
III. Mécanismes physiopathologiques et facteurs de risques communs entre le DT2 et la MP :	24
1. MP et DT2 sont des maladies chroniques des personnes âgées : facteurs génétiques ,environnementaux et autres	24
2. Dysfonctionnement mitochondrial dans la MP et le diabète	26
3. Agrégation proteique /Autophagie : l'α-synucléine et protéine tau	28
4. Le rôle de l'inflammation dans la MP et le diabète	30
5. Rôle de la vitamine D dans le DT2 et la maladie de Parkinson.....	32
6. L'insulinorésistance, IGF-1 (Insulin like- Growth factor) et homéostasie du glucose.....	32
7. Les facteurs de transcription impliqués dans le métabolisme du glucose et la régulation de l'insuline sont modifiés dans la MP et le diabète	34
8. Les bio marqueurs périphériques identifiant les réseaux moléculaires impliqués dans la MP et le diabète	36
9. L'impact du régime alimentaire dans le diabète et la MP	38
IV. Objectif de l'étude:.....	40
V. Matériel et méthodes :.....	41
A. Type et durée de l'étude :.....	41

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

B. Population étudiée :	41
C. Recueil des données:	41
D. Analyse statistique :	42
VI. Résultat :	43
A. Caractéristiques démographiques de la population étudiée :	43
1. La population d'étude :	43
2. Age:	43
3. Sexe:	43
4. Niveau d'éducation :	44
B. Antécédents :	45
1. Personnels	45
2. Familiaux :	45
C. Durée d'évolution du diabète et de la maladie de parkinson :	45
D. Données anthropométriques :	46
E. Les signes fonctionnels et les stades de la maladie de Parkinson :	46
F. Evolution du diabète et de la maladie de Parkinson :	48
1. La maladie de Parkinson :	48
2. Le diabète de type 2 :	49
G. Données biologiques :	50
H. Traitement du diabète :	51
I. Prise en charge thérapeutique de la maladie de Parkinson :	52
J. Contrôle de la maladie de Parkinson :	53
VII. Discussion :	54
A. Les données sur l'association de DT2 et la MP	54
1. Données épidémiologiques :	54

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

2. Données socio démographiques , les facteurs de risques et les données cliniques :	56
B. L'approche thérapeutique communes du DT2 et de la MP et les perspectives thérapeutiques :	57
3. Règles hygiéno-diététiques :	58
4. Traitement anti-inflammatoires et anti-oxydants :	59
5. Soutien de la signalisation de l'insuline :	60
C. L'impact du diabète sur l'évolution de la maladie de Parkinson :	73
VIII. Conclusion :	75
IX. Résumé :	76
BIBLIOGRAPHIE.....	92

Abréviations:

6-OHDA : 6-hydroxydopamine

ADA: American Diabetes Association

ADP: Adénosine DiPhosphate

AGE: Advanced Glycation End products

AGF : Acide gras libre

AKT: protéine kinase B

ALC : acide gras libre circulant

APP: Protéine Précurseur Amyloïde

ARNm : acide ribonucléique messenger

ATF 6 : activation transcription factor 6

ATP: Adénosine TriPhosphate

A β : bêta-amyloïde

BA : acide biliaire

BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BIP :Binding immunoglobulin protein

Copz 1 : coatomer subunit zeta-1.

CTE : Chaîne de transport d'électron

DPP-IV : enzyme circulante Dipeptidyl Peptidase 4

DRO : dérivé réactif de l'oxygène

DT2: Diabète de type 2

Eftud2: Elongation Factor Tu GTP Binding Domain Containing2

ERAD : Dégradation associée au réticulum endoplasmique

ERK: Extracellular signal-Regulated Kinases

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

FoxO1: Forkhead box O

Gba1: Glucocerebrosidase a1

GDNF: facteur neurotrophique de la lignée cellule gliale

GIP: Gastric Inhibitory Peptide

GLP-1: Glucagon-Like Peptide-1

GSK3: glycogène synthétase kinase 3

GPCR: récepteur du GLP-1

GRP 78 : Glucose regulated protein 78

GSK-3 β : Glycogène Synthase Kinase-3 β 8

HbA1c : Hémoglobine glycosylée

HD : Maladie de Huntington

HDC : Inhibiteur d'histone désacetylase

HMOX1 : Gène de l'hème oxygénase 1

HNF : Facteur nucleaire hepatocytaire

IC: Intervalle de Confiance

IDE: Enzyme de Dégradation de l'Insuline

IDF: International Diabetes Federation

IGF1: Insulin-like Growth Factor-1

IKK β : Inhibitor of nuclear factor K β Kinase

IL-1 β : Interleukine 1 beta

IL-6: Interleukine 6

MAO : Inhibiteur de monoamine oxydase

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

IR : Insulin receptor

IRE: Inositol requiring enzyme 1

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

Irrk2: leucine-rich repeat kinase 2

IRS: Insulin Receptor Substrate

IRS-1 pSer : IRS-1 phosphorylées sur les résidus sérine

JNK: Junt N terminal Kinase

LAR: Leucocyte common Antigen-Related molecule

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LRRK2: Leucine-rich repeat kinase 2

MA : Maladie d'Alzheimer

MAP kinases : mitogen-activated protein kinases

MAPs: Microtubule-associated proteins

MG: Maladie de Gaucher

MCI: Mild Cognitive Impairment

MDS-UPDRS: Movement Disorders Society-Unified Parkinson Disease Rating Scale

MMS : Mini Mental Status

MP : Maladie de Parkinson

MPTP: 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine

mTOR: mammalian Target Of Rapamycin (ou mechanistic Target Of Rapamycin)

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

Perk :PKR -like ER - associated protein kinase

PGC1 α : peroxisome proliferator activator receptor γ coactivator-1 α

PI3K: Phosphatidylinositol-3 Kinase

PINK 1: PTEN-induced putative kinase 1

PKC: Protéines Kinases C atypiques

PKm2 : pyruvate kinase iso-enzyme M2

PPAR: Récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

PPAR γ : Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes gamma

RE : reticulum endoplasmique

RI : Récepteur de l'Insuline

ROS : reactive oxygen species

RR: Risque Relatif

RXR: Retinoid X receptor

SGLT2 :Sodium -Glucose co transpotreur 2

SNpc: Substantia Nigra pars compacta

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha

UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale

UPR: unfolded protein response

USA : United States of America

Znf 160 : zinc finger protein

Liste des figures :

Figure 1 : coupe de tronc cérébral d'un individu sain et d'un individu atteint de la maladie de Parkinson

Figure 2 : Mécanismes physiopathologiques du diabète de type 2

Figure 3 : Les facteurs de risques communs entre le DT2 et la MP

Figure 4 : Produits et gènes associés à la MP qui affectent la fonction mitochondriale et le stress oxydatif

Figure 5 : Schéma de signalisation insuline /IGF-1/PI3K/AKT/GSK3B/tau

Figure 6 : Représentation schématique de l'hypothèse de l'activation microgliale comme facteur de la neuro-dégénérescence dopaminergique dans la maladie de Parkinson

Figure 7 : Les voies de signalisation de l'insuline et de l'IGF-1 et des facteurs de croissance neuronale

Figure 8 : Analyse en réseau des marqueurs de risque de la MP avec les facteurs de transcription impliqués dans la régulation de l'insuline

Figure 9 : La résistance à l'insuline affecte le foie et d'autres organes sensibles à l'insuline par des mécanismes différents

Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe

Figure 11 : Répartition des patients selon le niveau d'éducation

Figure 12 : Répartition de la population selon les antécédents personnels

Figure 13 : Répartition des patients selon l'indice de masse corporelle

Figure 14 : Répartition des patients selon les autres manifestations de la MP, hormis les signes cardinaux

Figure 15 : Les formes de la MP dans notre population

Figure 16 : Répartition des patients selon les stades de Hoehn et Yahr modifiée

Figure 17 : Les complications chroniques du diabète dans notre population

Figure 18 : Le contrôle de la maladie de parkinson dans notre population

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Résultat du bilan biologique dans notre série

Tableau 2 : Les traitements du diabète dans notre population

Tableau 3 : Les traitements de la MP dans notre population

Tableau 4: Les traitements du diabète de type 2 hors insuline

Tableau 5: Résumé des voies communes entre le DT2 et la MP et les thérapies ciblant chaque voie

I. Introduction :

La neuro dégénérescence avec la perte progressive de la structure et de la fonction neuronales est le facteur causal clé de troubles neurologiques dévastateurs tel que la maladie de Parkinson (MP).

Un nombre croissant de données épidémiologiques a retrouvé un lien entre le diabète de type 2 et la maladie de parkinson . Cette découverte a permis d'ouvrir de nouvelles perspectives de recherche pour mieux appréhender la physiopathologie des maladies neurodégénératives et ouvrir de nouvelles pistes de traitements.

Le diabète de type 2 (DT2) , qui représente le type le plus fréquent du diabète sucré, se définit par une hyperglycémie chronique, expliquée par l'association d'une insulino-résistance et d'une insulino-déficience relative responsables d'une production excessive et d'un défaut d'utilisation du glucose circulant. Les données recueillies suggèrent que des anomalies similaires du métabolisme du glucose et de la production d'énergie sont des événements précoces de la pathogenèse de la MP sporadiques [1]. Par ailleurs, l'insuline, dont le rôle est reconnu dans la régulation de l'homéostasie du glucose en périphérie, semble avoir un effet neuroprotecteur au niveau du système nerveux central [2].

Dans ce travail, après une brève mise au point sur les deux maladies abordées: la MP et le DT 2, nous décrivons ensuite les mécanismes physiopathologiques communs exposant à un DT2 et une maladie de parkinson .Nous présentons par la suite nos résultats et par la suite nous discuterons à travers nos résultats et les données de la littérature les liens épidémiologiques entre le DT2 et la MP, l'approche thérapeutique commune du DT2 et de la MP et les perspectives thérapeutiques selon la littérature et l'impact du diabète sur l'évolution de la MP .

II. Généralités :

1. La maladie de Parkinson :

La MP est par ordre de fréquence, la deuxième pathologie neuro-dégénérative du système nerveux central après la maladie d'Alzheimer. Elle affecte environ 1 % de la population après 65 ans et jusqu'à 3% après 80 ans [3]. Et selon les statistiques elle devrait toucher environ 9 millions de personnes d'ici 2030[4]. Cette affection est deux à cinq fois plus fréquente dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement.

De point de vue neuro-chimique, cette pathologie neuro-dégénérative, qui résulte de la destruction sélective du système dopaminergiques appelé le Locus Niger, noyau de substance noire située dans la partie haute du tronc cérébral (figure 1).

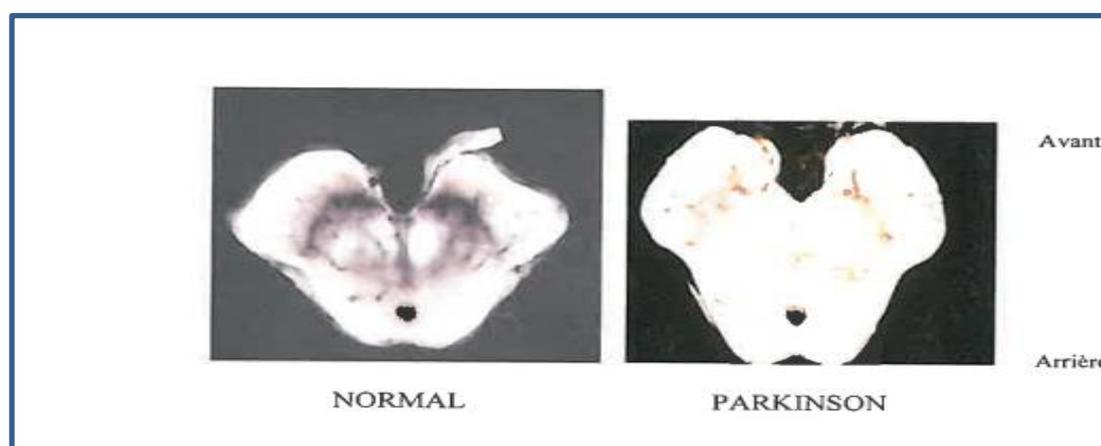


Figure 1 : coupe de tronc cérébral d'un individu sain et d'un individu atteint de la maladie de Parkinson [5]

Le diagnostic est clinique et repose sur l'identification des trois symptômes moteurs cardinaux, asymétriques: le tremblement de repos, la rigidité, doublée d'une instabilité posturale, et la bradykinésie, auxquels peuvent s'ajouter des symptômes non moteurs comme des troubles cognitifs et comportementaux, la dépression, des douleurs, la dysautonomie, l'anosmie et des troubles du sommeil et de la vigilance.

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

L'évolution de la maladie se déroule en cinq stades, classé selon l'Échelle de Hoehn et Yahr modifiée [6] (annexe), reflétant l'évolution de sa sévérité et conduisant progressivement à une perte d'autonomie. Pour l'ANAES (Agence nationale de l'accréditation et de l'évaluation en santé), cette échelle est peu sensible mais fiable [6].

Les recommandations européennes (HAS 2016) ajoutent que l'utilisation de cette échelle peut classer la progression des patients telle que : phase précoce (stades 1 et 2), phase compliquée (stades 3 et 4) et phase tardive (stade 5). Le stade 3 est considéré comme caractérisant le début de l'altération axiale et est associé à une détérioration marquée de la qualité de vie [6] . L'échelle de Hoehn et Yahr est présente à la fin de la partie 3 de la MDS-UPDRS (Movement Disorders Society- Unified Parkinson Disease Rating Scale). Ce dernier est l'échelle la plus couramment utilisée dans le monde pour évaluer l'évolution de la maladie [6] .

D'autres syndromes parkinsoniens peuvent être confondus avec la maladie de Parkinson, le diagnostic est alors fait à l'autopsie. Sur le plan histologique, la MP se caractérise par une perte progressive des neurones dopaminergiques dans la substantia nigra et des processus neurodégénératifs diffus dans le cerveau et en dehors, responsables des signes non moteurs de la maladie. La perte des neurones est associée à la présence d'inclusions intra neuronales contenant des agrégats anormaux d' α -synucléine, appelées corps de Lewy et neurites dystrophiques.

La maladie de Parkinson est le chef de file d'un ensemble de maladies caractérisées par l'accumulation anormale d' α -synucléine : les synucléopathies. L'étiologie de la MP reste inconnue, mais l'âge est reconnu comme le principal facteur de risque de la maladie. Cinq pour cent seulement des MP sont des formes génétiques (mutation du gène de l' α -synucléine, du gène de la parkine, du gène PINK1 (PTEN-

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

induced putative kinase), du gène DJ-1, du gène LRRK2 (Leucine-rich repeat kinase 2) [7].

Pour les formes sporadiques, une interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux est suspectée. Plusieurs gènes de prédisposition ont été identifiés dans les cas très rares de forme précoce de la maladie survenant avant 50 ans, parfois même avant 40 ans. D'autres facteurs ont été étudiés, comme l'exposition aux métaux lourds, aux pesticides et herbicides, les traumatismes crâniens, les micro-infarctus cérébraux et les neurotoxines qui pourraient être d'origine virale.

Cependant, malgré les recherches actives et les progrès significatifs de la neurobiologie, il n'existe pas, actuellement, de traitement capable d'arrêter ou d'inverser la progression de la MP. La prise en charge actuelle de la MP consiste à compenser le déficit en dopamine par un apport exogène en précurseurs de la dopamine (L-dopa), ou grâce à des molécules qui miment son effet au niveau des neurones (agonistes de la dopamine). D'autres médicaments agissent en inhibant les enzymes qui dégradent la dopamine du cerveau (inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B, inhibiteurs de la C-O-méthyl transférase), qui potentialisent les effets de la L-dopa.

Ces traitements sont efficaces sur les symptômes moteurs uniquement. Généralement, après 5 à 10 ans de traitement, des complications (akinésie, dyskinésie, phénomène « on-off ») surviennent. A ce stade, des alternatives peuvent être proposées au patient comme la stimulation cérébrale profonde ou en cas de contre-indication, l'administration d'apomorphine par une pompe sous-cutanée ou de L-dopa en continu par sonde gastrique.

2. Le diabète de Type 2 :

Le diabète de type 2 est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie attribuable à un défaut de la sécrétion d'insuline ou de l'action de l'insuline, ou des deux. Selon, l'IDF (International Diabetes Federation), il y a actuellement environ 463 millions de diabétiques dans le monde et leur nombre pourrait atteindre 700 millions d'ici 2045 [8].

Le diabète de type 2 représente plus de 90% des cas de diabète. Son incidence augmente de façon globale, et en particulier avec l'âge. La maladie se manifeste généralement après 40ans. Il existe une prédisposition génétique, cependant, les gènes impliqués sont très hétérogènes, et aucun d'entre eux ne permet de prédire l'apparition de la maladie.

Classiquement, la physiopathologie du diabète de type 2 s'explique par une baisse de la sensibilité des cellules à l'insuline (insulino-résistance), notamment sous l'effet de l'obésité ou de la sédentarité. Cette résistance à l'insuline entraîne une augmentation de la sécrétion d'insuline (hyperinsulinisme) par les cellules bêta-pancréatiques afin de répondre à la demande accrue. Cependant, arrive un stade où cette sur-production n'arrive plus à compenser le manque d'efficacité de l'insuline et où les cellules insulino-sécrétrices finissent par s'épuiser (figure 2).

La production d'insuline devient alors insuffisante conduisant à une accumulation de glucose dans le sang (hyperglycémie) par production excessive et défaut d'utilisation du glucose. Lorsque les cellules deviennent résistantes à l'insuline, en particulier les cellules du foie, du muscle et du tissu adipeux, l'hormone ne parvient plus à générer un signal efficace pour assurer l'entrée du glucose dans celles-ci. Le glucose étant le principal "carburant" des cellules, il en résulte des dysfonctionnements.

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

Le diabète de type 2 se développe silencieusement pendant de nombreuses années. L'hyperglycémie reste longtemps asymptomatique et la maladie est souvent découverte de façon fortuite à l'occasion d'une prise de sang, ou en cas de complication.

C'est la présence d'une hyperglycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (7 mmol/l) à deux reprises ou d'une hyperglycémie ≥ 2 g/L (11,1mmol/l) à n'importe quel moment de la journée ou d'une glycémie ≥ 2 g/L 2 h après le test d'une hyperglycémie provoquée par voie orale à 75 g de glucose ou d'un HbA1c > 6.5 % (par une méthode de référence certifiée) qui permet de poser le diagnostic (9).

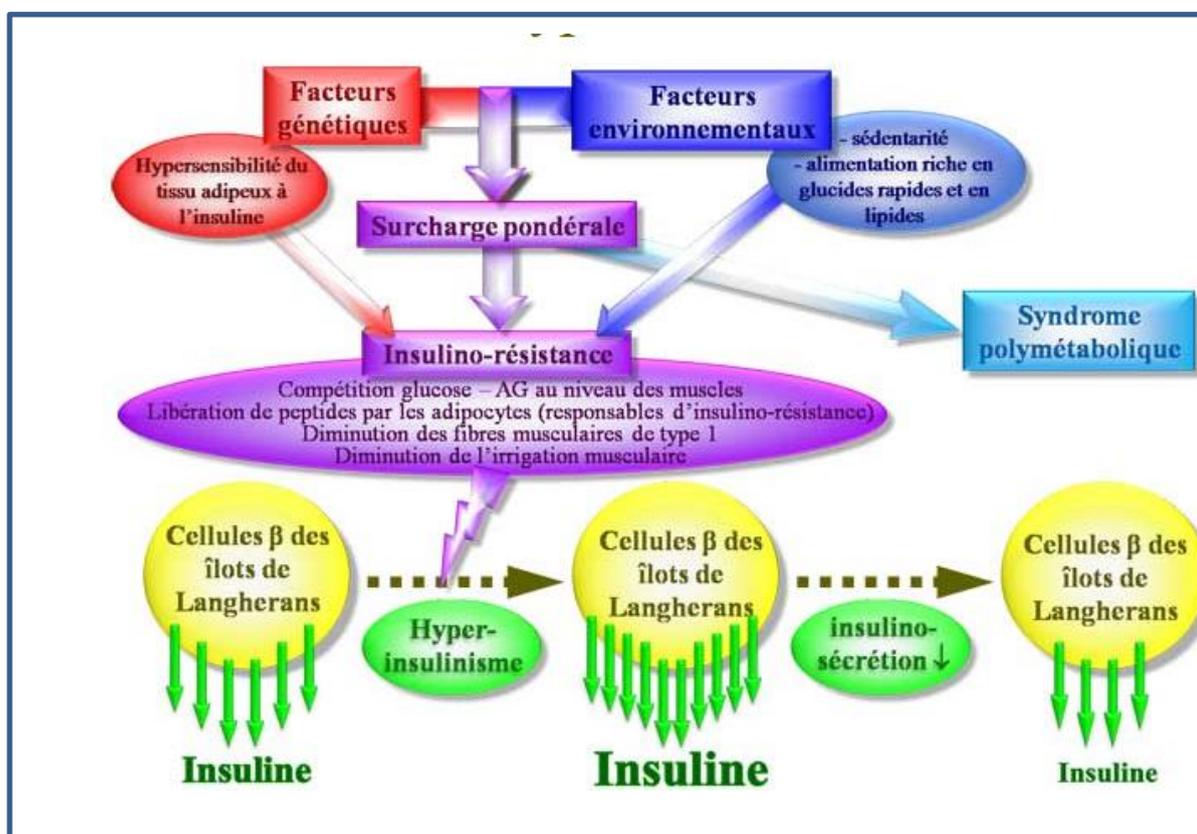


Figure 2 : Mécanismes physiopathologiques du diabète de type 2 [8]

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

L'évolution du diabète de type 2 peut être émaillée de diverses complications classées de la manière suivante :

- Complications métaboliques aiguës (acidocétose, hyperglycémie hyperosmolaire, hypoglycémie iatrogène, acidose lactique),
- Complications infectieuses,
- Complications vasculaires, qui apparaissent généralement après dix à vingt ans d'évolution :
 - o La macroangiopathie (insuffisance coronaire, artériopathie des membres inférieurs, artériopathie des artères à destination cérébrale),
 - o La microangiopathie diabétique (rétinopathie, maladie rénale liée au diabète et neuropathie (de mécanisme non exclusivement vasculaire)).

Heureusement, les diabétiques de type 2 ont actuellement à disposition une large gamme de traitements, en plus des règles hygiéno-diététiques, permettant de contrôler la glycémie et de retarder l'apparition de ces complications.

III. Mécanismes physiopathologiques et facteurs de risques communs entre le DT2 et la MP :

1. MP et DT2 sont des maladies chroniques des personnes âgées : facteurs génétiques ,environnementaux et autres

Un lien potentiel entre le diabète et la neuro-dégénérescence a été noté dans plusieurs études épidémiologiques. Les patients diabétiques souffrent de divers troubles neurologiques, dont la démence et la neuropathie périphérique [11]. De plus, les patients diabétiques ont un risque accru de 65% de développer la maladie d'Alzheimer, un risque

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

accru de 36% de développer la maladie de Parkinson et présentent souvent des symptômes parkinsoniens [11].

Des études récentes ont montré que de nombreux patients diagnostiqués avec une MP idiopathique ont une susceptibilité génétique qui n'était pas reconnue auparavant [10–11]. De même, les résultats de nombreuses études ont montré que la susceptibilité génétique expose les individus à un risque de DT2 [12 –13]. En fait, la MP et le diabète ont en commun des susceptibilités génétiques qui exposent les individus à ces deux maladies. Par exemple, les polymorphismes mono-nucléotidiques dans akt, qui code la kinase AKT qui régule la survie et le métabolisme des cellules, augmentent le risque de développer une MP et le diabète [14]. De plus, la protéine DJ-1, qui est codée par le gène park7 lié à la MP, est réduite dans les îlots pancréatiques de patients atteints de DT2 [15].

De nombreuses études ont montré que l'exposition à des facteurs environnementaux, y compris les métaux lourds et les pesticides tels que la roténone, augmente le risque de MP. En particulier, le fer, le manganèse et le cuivre sont souvent présents à des concentrations élevées dans le sang des patients atteints de MP [11]. De même, l'exposition aux métaux lourds est associée à un dysfonctionnement des îlots pancréatiques et à une progression de la maladie chez les patients diabétiques [11]. De plus, la présence de facteurs perturbateurs endocriniens tels que la dioxine, les pesticides et le bisphénol A est en corrélation avec la résistance à l'insuline et le dysfonctionnement des cellules b dans le diabète [11]. Par conséquent, certains des mêmes facteurs environnementaux qui exposent les individus à un risque de MP les exposent également à un risque de diabète.

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

Les patients atteints de diabète et de MP partagent également des perturbations dans les voies moléculaires communes (figure 3). De plus, le dysfonctionnement mitochondrial, le stress du réticulum endoplasmique (RE), l'abrogation des systèmes ubiquitine-protéasome et autophagie-lysosome et l'inflammation jouent un rôle dans l'étiologie et / ou la progression des deux maladies.

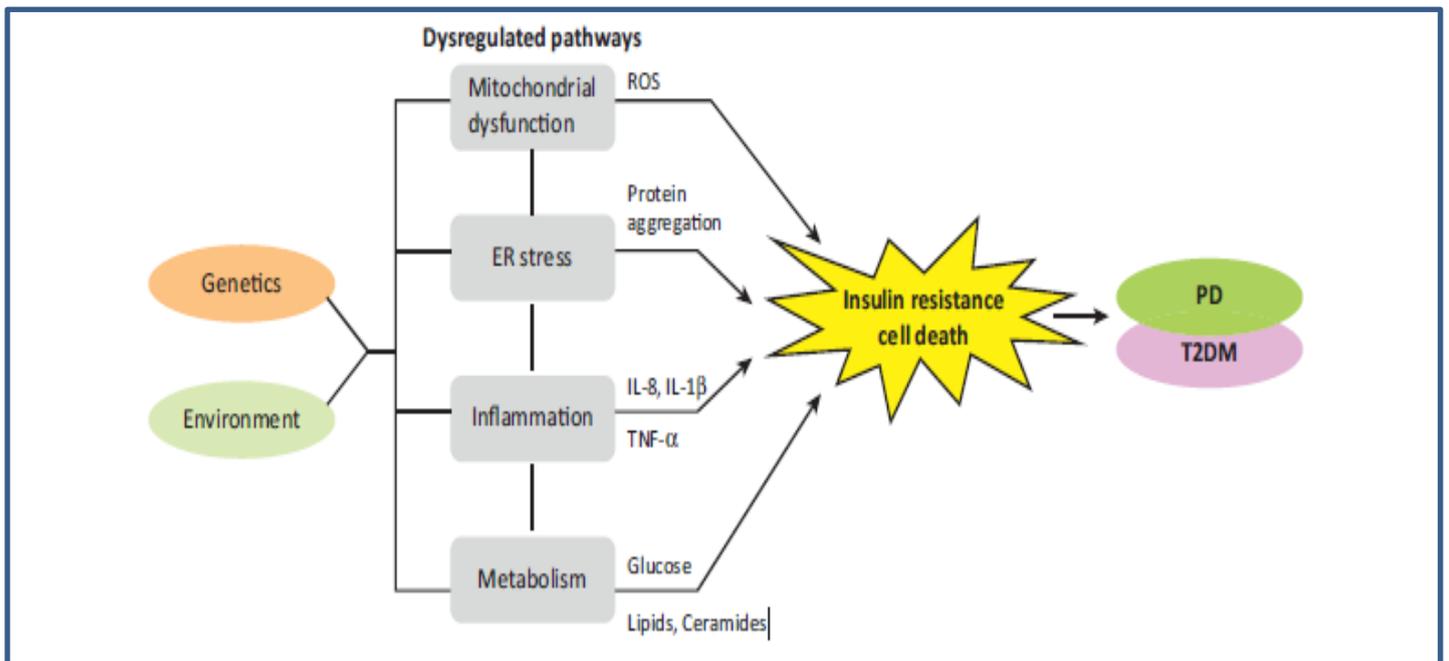


Figure 3 : Les facteurs de risques communs entre le DT2 et la MP

2. Dysfonctionnement mitochondrial dans la MP et le diabète

Les mitochondries jouent un rôle clé dans le transport d'électrons et la phosphorylation oxydative. Les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO), qui sont normalement produits pendant la phosphorylation oxydative, doivent être maintenus à des niveaux bas pour un fonctionnement cellulaire normal.

Une carence dans le complexe mitochondrial I, qui est le principal point d'entrée des électrons dans la chaîne de transport d'électrons (CTE), entraîne une production

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

accrue de DRO et un stress oxydatif qui rend les cellules plus vulnérables à l'apoptose. Une diminution de l'expression des principaux composants de l'CTE est observée dans la substantia nigra et le cortex frontal chez les patients atteints de MP [15]. En outre, un certain nombre de gènes liés à la MP, notamment snca, parkin, lrrk2, pink1 et dj-1, affectent la fonction mitochondriale; cependant, un dysfonctionnement mitochondrial n'est pas observé chez tous les patients atteints de MP.

Dans le DT2, le rôle du stress oxydatif dans le dysfonctionnement mitochondrial est bien établi. La production de DRO est associée à une altération des mitochondries dans les tissus musculaires des souris hyper-glycémiques exposées à un régime riche en graisses et en glucose [16]. Le traitement avec des antioxydants et la normalisation de l'index glycémique rétablit la fonction mitochondriale appropriée [15]. DJ-1, une protéine anti-oxydante avec une expression réduite dans MP, est nécessaire pour réduire les niveaux des DRO dans les mitochondries des cellules b pancréatiques de souris [24]. De plus, la capacité réduite des mitochondries à oxyder les acides gras est en corrélation avec le développement de la résistance à l'insuline [16]. Cependant, on ne sait toujours pas si la résistance à l'insuline est simplement associée à, une conséquence ou une cause directe du dysfonctionnement mitochondrial [16].

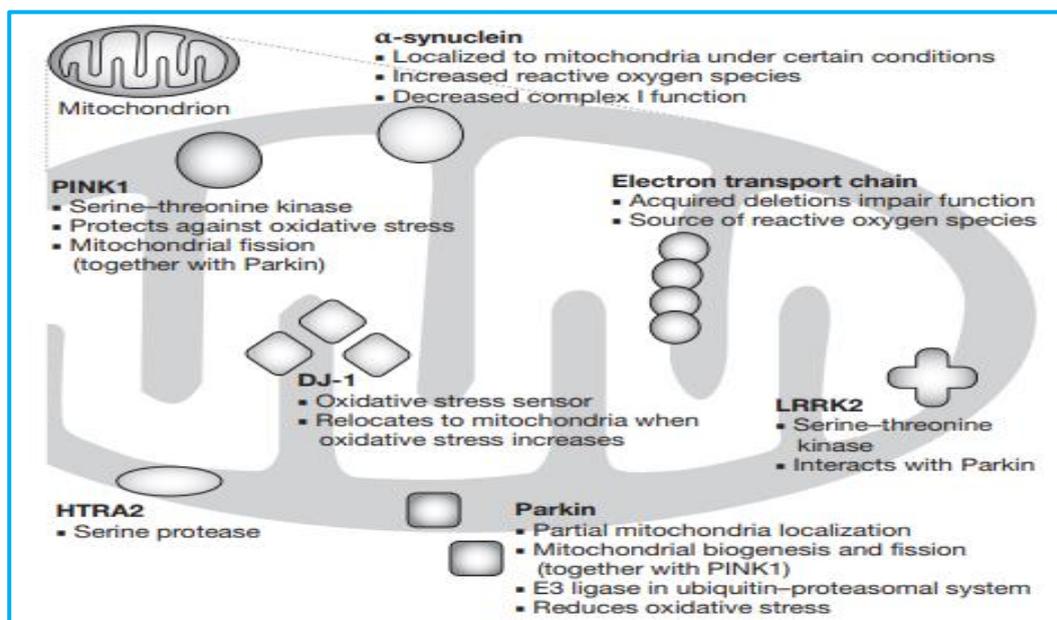


Figure 4 : Produits et gènes associés à la MP qui affectent la fonction mitochondriale et le stress oxydatif [17].

3. Agrégation protéique /Autophagie : l' α -synucléine et protéine tau

✓ L' α -synucléine :

Le dysfonctionnement des systèmes lysosomaux, la perturbation des processus normaux par lesquels les cellules dégradent les protéines anormales et les constituants cellulaires anormaux (autophagie) et enfin l'agrégation de l' α -synucléine en fibrilles toxiques, sont considérés comme des étapes critiques dans le processus menant à une dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la MP.

L'insuline peut moduler la dégradation de l' α -synucléine par l'activation de l'enzyme de dégradation de l'insuline (IDE). Suite à l'activation du récepteur de l'insuline, PI3K est activée et active l'IDE qui peut inhiber la formation des fibrilles d' α -synucléine en se liant aux oligomères d' α -synucléine. En conséquence, l'activation de la signalisation de l'insuline par l'IGF-1 ou l'inversion de la résistance à l'insuline peut empêcher l'agrégation de l' α -synucléine et sa toxicité [20].

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

L'activation de la voie de AKT par la signalisation de l'insuline provoque également la phosphorylation de GSK-3 β en serine 9, provoquant son inactivation. GSK-3 β est une kinase multifonctionnelle qui lorsqu'elle est activée entraîne l'apoptose, l'inflammation, le dysfonctionnement mitochondrial et l'expression de l' α -synucléine (et la formation de corps de Lewy). L'inhibition de GSK-3 β favorise l'autophagie et stoppe l'expression et l'agrégation de l' α -synucléine et ses effets neurotoxiques ultérieurs in vitro et in vivo [21], tandis que l'augmentation de l'expression de GSK-3 β retrouvée chez les patients atteints de maladie de Parkinson et dans des modèles expérimentaux de maladie de Parkinson, est associée à une majoration de l'accumulation d' α -synucléine [22].

Dans un cercle vicieux, l'augmentation de l' α -synucléine peut aussi inhiber IRS-1, provoquant une majoration de l'activation de GSK-3 β , ce qui entraîne d'autres effets néfastes [21]. La dysfonction de l'autophagie est également impliquée dans la neurodégénérescence de la MP.

Une cible clé en aval de la voie RI / PI3K / AKT est la kinase mTOR, qui, lorsqu'elle est activée par AKT, inhibe l'autophagie excessive, favorisant la croissance et la survie cellulaire. À l'inverse, chez les patients atteints de la MP et chez les modèles expérimentaux de MP cette voie est dérégulée, conduisant à des perturbations de l'autophagie et à une clairance anormale des protéines [23].

✓ La protéine Tau :

En plus de la régulation des niveaux d' α -synucléine et d'A β , l'insuline peut aussi jouer un rôle dans la phosphorylation et l'accumulation de tau hyperphosphorylée.

De récentes études post mortem et génétiques impliquent une hyperphosphorylation de tau dans la pathogenèse de la MP et de la démence de la MP [22].

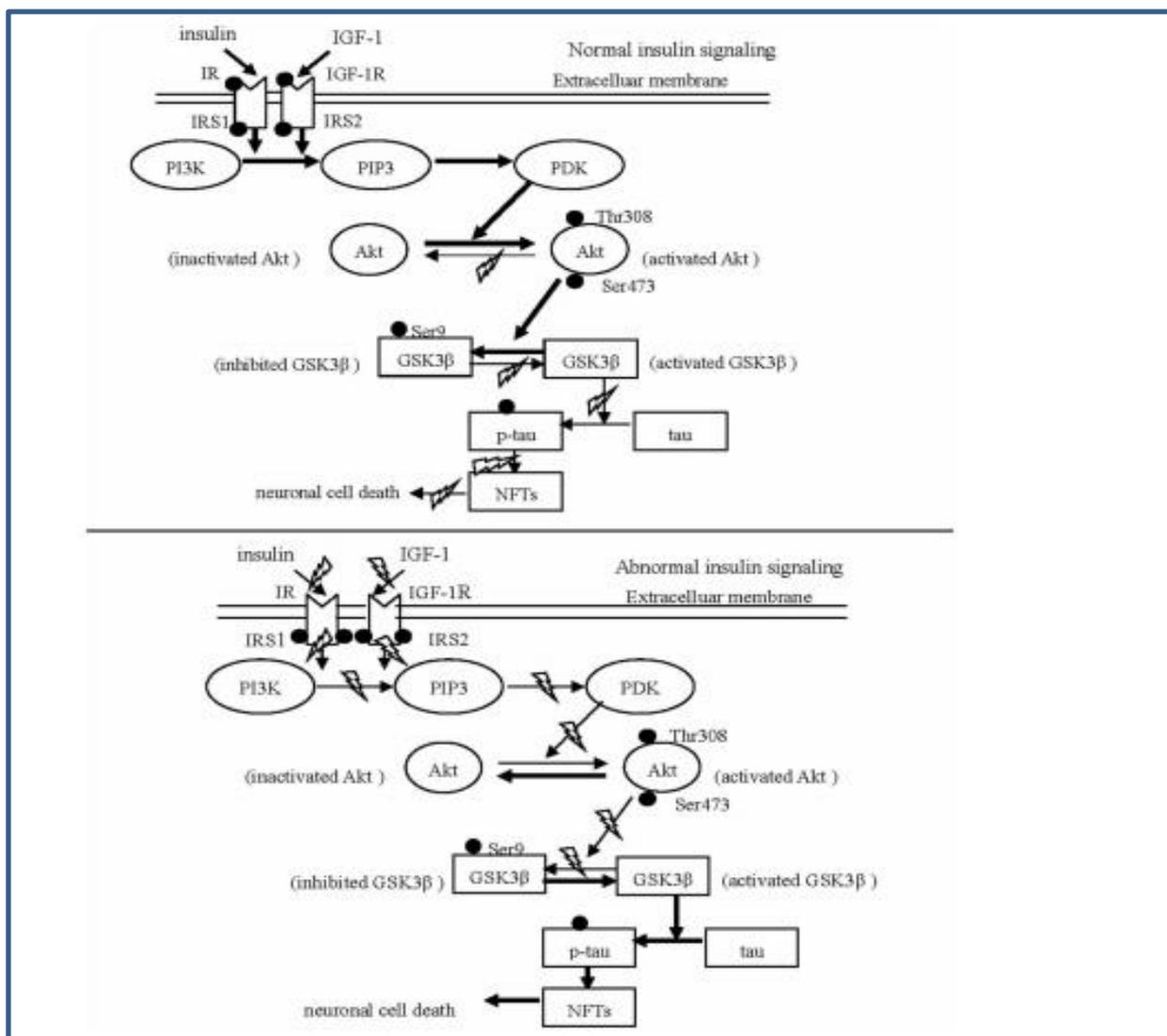


Figure 5 : Schéma de signalisation insuline /IGF-1/PI3K/AKT/GSK3B/tau [24].

4. Le rôle de l'inflammation dans la MP et le diabète

L'activation de la microglie, caractéristique de l'inflammation, est responsable de la libération des cytokines du système immunitaire inné dans le système nerveux central. Des concentrations élevées de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL) -1b, l'IL-6 et le facteur de nécrose tumorale (TNF) -a ont été trouvées dans le cerveau, le liquide céphalo-rachidien et le sang des patients atteints de MP [22]. En fait, l'inflammation joue un rôle central dans la pathogenèse de la MP (figure 5) car la libération de cytokines favorise la progression de la maladie [22].

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

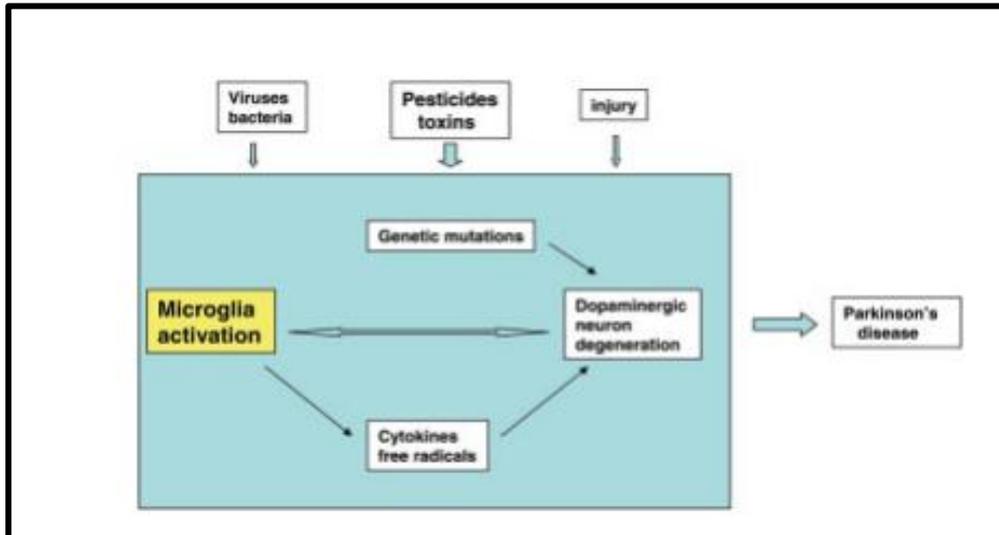


Figure 6 : Représentation schématique de l'hypothèse de l'activation microgliale comme facteur de la neuro-dégénérescence dopaminergique dans la maladie de Parkinson [23] .

L'inflammation joue également un rôle dans la pathogenèse du DT2. Il existe des niveaux élevés de cellules immunitaires, de cytokines et de chimiokines dans les îlots de patients atteints de DT 2 . L'inflammation des îlots a été proposée comme cause potentielle d'une altération de la sécrétion d'insuline et d'une réduction de la masse des cellules b dans le diabète. Plusieurs mécanismes proposés pour induire une défaillance des cellules b, tels que le stress RE, le stress oxydatif, la lipotoxicité et la glucotoxicité , sont très probablement médiés par l'inflammation [24]. Les médicaments anti-inflammatoires réduisent la libération de cytokines inflammatoires et atténuent les effets de la résistance à l'insuline chez les rongeurs diabétiques [25]. De plus, des doses élevées d'aspirine et une perturbation ciblée des voies de signalisation IKKb ont été corrélées à l'inversion de la résistance à l'insuline et du diabète [26].

5. Rôle de la vitamine D dans le DT2 et la maladie de Parkinson

Une carence en vitamine D est associée à un risque plus élevé de DT2, de résistance à l'insuline, de syndrome métabolique [27] et de progression de la MP [28]. Certains polymorphismes du récepteur de la vitamine D sont associés à la MP [29] et le récepteur est différenciellement exprimé dans les cellules sanguines des patients atteints de MP par rapport aux témoins. De plus, l'apport en vitamine D a amélioré les symptômes moteurs associés au parkinsonisme dans les essais cliniques [30].

Le rôle de la vitamine D dans l'étiologie et / ou la progression de l'une ou l'autre des maladies chroniques reste incertain; cependant, plusieurs mécanismes potentiels pour son effet thérapeutique ont été proposés. Une hypothèse postule qu'en plus de ses effets immuno-modulateurs dans le cerveau [31], la vitamine D régule l'expression du facteur neuro-trophique de la lignée cellulaire gliale (GDNF), ce qui améliore les symptômes moteurs chez les patients atteints de MP [32].

6. L'insulinorésistance, IGF-1 (Insulin like- Growth factor) et homéostasie du glucose

Il est bien documenté que l'insuline est importante pour le fonctionnement normal des cellules cérébrales. L'insuline dans le cerveau régule partiellement le poids corporel et le métabolisme périphérique du glucose et des lipides [36]. Notamment, que les récepteurs de l'insuline sont présents dans la substantia nigra [37] et la mort des cellules neuronales dans cette région diminue l'immuno-réactivité des récepteurs de l'insuline et réduit l'expression de l'ARNm du récepteur de l'insuline [38].

Une mauvaise signalisation de l'insuline affecte l'absorption du glucose dans le substantia nigra, et le métabolisme du glucose affecte la fonction neuronale entraînant une augmentation du rapport ATP / ADP intracellulaire conduisant à l'inactivation des canaux KATP. La libération de dopamine par les neurones

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

dopaminergiques est affectée par les taux de glucose et est modulée par ces actions sur les canaux potassiques sensibles à l'ATP (KATP) [39].

Le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1), une hormone similaire à l'insuline dans sa structure et sa fonction, améliore les profils glycémiques chez les patients atteints de DT2, et il a été suggéré que de faibles niveaux de signalisation insuline / IGF-1 peuvent conduire au diabète [40]. Comme l'insuline, l'IGF-1 est un facteur de survie neuronal prototypique qui agit via la voie de signalisation phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) / Akt.

Il a également été suggéré que l'IGF-1 joue un rôle majeur dans la neurodégénérescence en raison de la résistance à l'IGF-1 qui résulte d'une inflammation ou de dommages excitotoxiques [41], et plusieurs études soutiennent un rôle de l'IGF-1 dans MP. La surexpression de l'IGF-1 protège les neurones dopaminergiques de la toxicité de la 6-hydroxydopamine (6-OHDA) chez le rat [42]. De plus, la glycogène synthase kinase-3b humaine (GSK-3b) peut contribuer à la résistance à l'insuline en induisant la dégradation protéasomale du substrat 1 du récepteur de l'insuline (IRS1) [43]. Lorsqu'ils sont associés au fait que les polymorphismes GSK-3b sont associés à un risque accru de MP [44], ces résultats suggèrent que l'insuline, l'IGF-1, la GSK-3b et la signalisation AKT jouent tous un rôle dans la régulation du développement de la résistance à l'insuline et MP (figure 7).

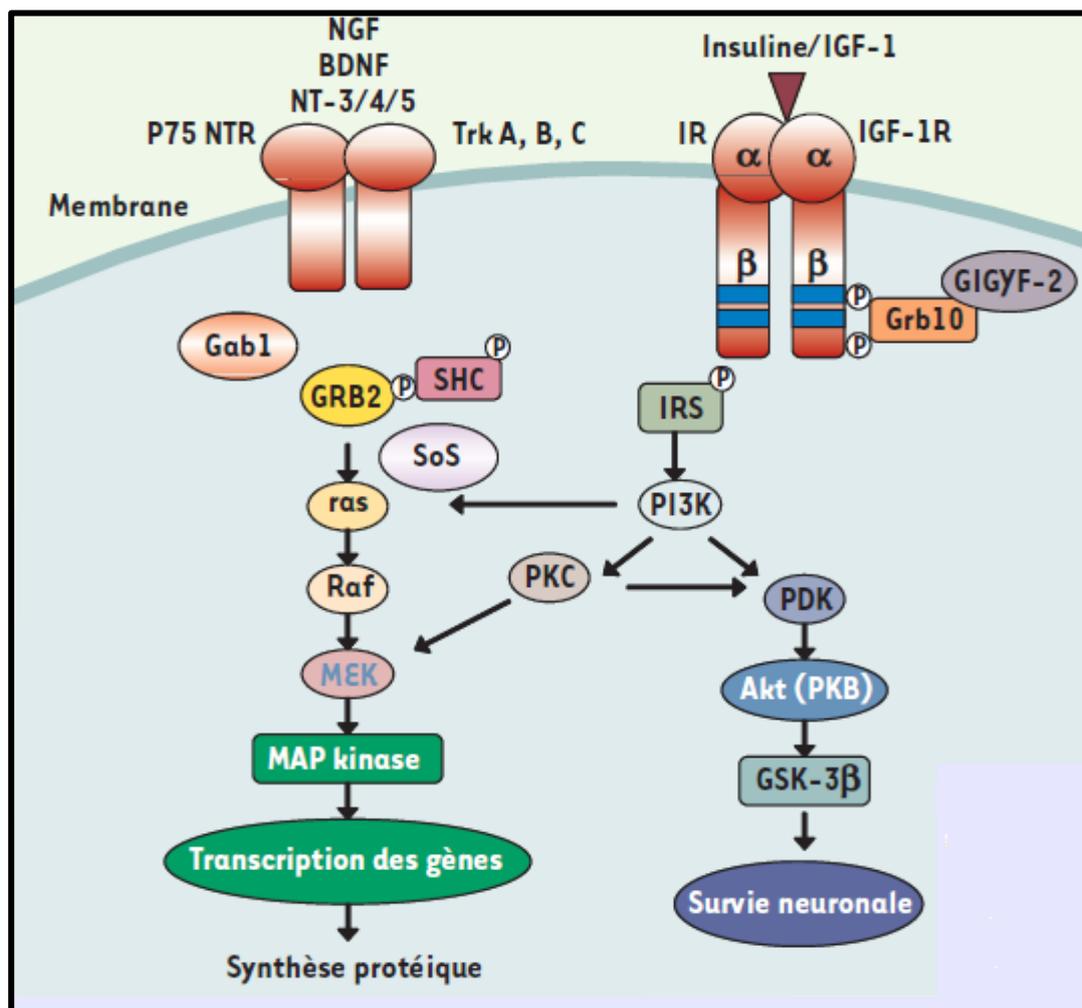


Figure 7 : Les voies de signalisation de l'insuline et de l'IGF-1 et des facteurs de croissance neuronale [45].

7. Les facteurs de transcription impliqués dans le métabolisme du glucose et la régulation de l'insuline sont modifiés dans la MP et le diabète

Malgré le fait que le diabète, l'obésité et la MP ne sont pas nécessairement comorbides, l'altération de la signalisation de l'insuline peut déclencher une neuro-dégénérescence. L'expression dérégulée des gènes contrôlant les voies métaboliques communes qui conduisent à une altération de la régulation de l'insuline dans la MP et le diabète est une explication logique de la façon dont les deux maladies sont liées. Les voies métaboliques sont partiellement régulées par des facteurs environnementaux via des facteurs de transcription. Par exemple, le co-activateur PPAR-g-1a (PGC-1a) régule

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

l'expression du gène gluconéogénique et le métabolisme oxydatif, y compris l'oxydation des acides gras et la cétogenèse. Une attention particulière s'est concentrée sur la PGC-1a dans la recherche sur le diabète et la neuro-dégénérescence en raison de son rôle clé dans la biogenèse mitochondriale et la gluconéogenèse [46].

La gluconéogenèse est déclenchée par l'activation de PGC-1a par son interaction avec d'autres facteurs de transcription, y compris le facteur nucléaire hépatocytaire (HNF4-a) et la boîte de fourche O1 (FOXO1) [47]. La PGC-1a est exprimée dans le foie, les muscles et le cerveau, et son expression est régulée à la hausse chez les souris diabétiques, conduisant à l'activation des gènes gluconéogéniques et à l'oxydation des acides gras par son interaction avec HNF4-a et PPAR-g [48].

Le PPAR-g, un récepteur nucléaire activé par les lipides, est impliqué dans le métabolisme des lipides et du glucose. Notamment, PPAR-g médie la neuro-protection via des effets anti-inflammatoires dans les maladies neuro-dégénératives, y compris la maladie d'Alzheimer, la maladie de Huntington et la MP [49- 50-51]. Une étude a montré que la signalisation PPAR-g dans le cerveau régule la prise alimentaire, la dépense énergétique et la sensibilité hépatique à l'insuline chez les animaux nourris avec un régime riche en graisses [53]. Cette dernière découverte suggère que la contribution du cerveau PPAR-g à la sensibilité hépatique à l'insuline peut être médiée directement par un axe cerveau-foie.

À cet égard, le HNF4-a présente également un intérêt particulier étant donné son rôle crucial dans la régulation des gènes métaboliques impliqués dans la gluconéogenèse, le métabolisme des lipides et le métabolisme des acides gras [54]. La perte spécifique de tissu de HNF4-a conduit à l'accumulation de dépôts lipidiques dans les hépatocytes de souris et à une régulation négative des gènes impliqués dans le métabolisme et le transport des lipides [55]. Fait intéressant, les produits de plusieurs

variantes d'épissage HNF4-a sont associés à une résistance à l'insuline et à une production hépatique accrue de glucose chez l'homme [56–57]. De plus, le métabolisme cérébral du glucose contrôle la sécrétion hépatique de lipides chez le rat [58]. Étant donné que HNF4-a est un régulateur principal de nombreuses fonctions métaboliques, sa régulation peut jouer un rôle important dans l'étiologie de la MP.

8. Les bio marqueurs périphériques identifiant les réseaux moléculaires impliqués dans la MP et le diabète

Les changements d'expression génique dans les tissus périphériques et le sang reflètent une réponse systémique à une altération du métabolisme et peuvent donc être des indicateurs sensibles de pathologie. Par conséquent, les changements dans l'expression des gènes dans le sang périphériques ont récemment été étudiés pour identifier les marqueurs de risque de la MP et du diabète [59]. Chez les sujets obèses atteints de DT2, des changements par rapport aux témoins dans l'expression des gènes impliqués dans l'inflammation et le métabolisme lipidique ont été identifiés dans le sang périphérique [59].

Une méta-analyse d'une base de données d'expression génique à grande échelle pour la MP a révélé une dérégulation des gènes impliqués dans le transport d'électrons mitochondriaux, le métabolisme du glucose et la détection du glucose [60]. Dans une étude récente portant sur des patients atteints de MP à un stade précoce, une signature moléculaire dans le sang composée de 13 variantes d'épissage a été identifiée qui distingue les personnes atteintes de MP des témoins [60].

L'analyse du réseau biologique a révélé une association avec HNF4-a pour quatre des marqueurs de risque (pkm2, mpp1, copz1, eftud2). A noter que sept des marqueurs de risque de MP (pkm2, copz1, map4k1, mpp1, slc14a1, macf1 et znf160) peuvent jouer un rôle dans le diabète et la résistance à l'insuline (Figure 8).

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

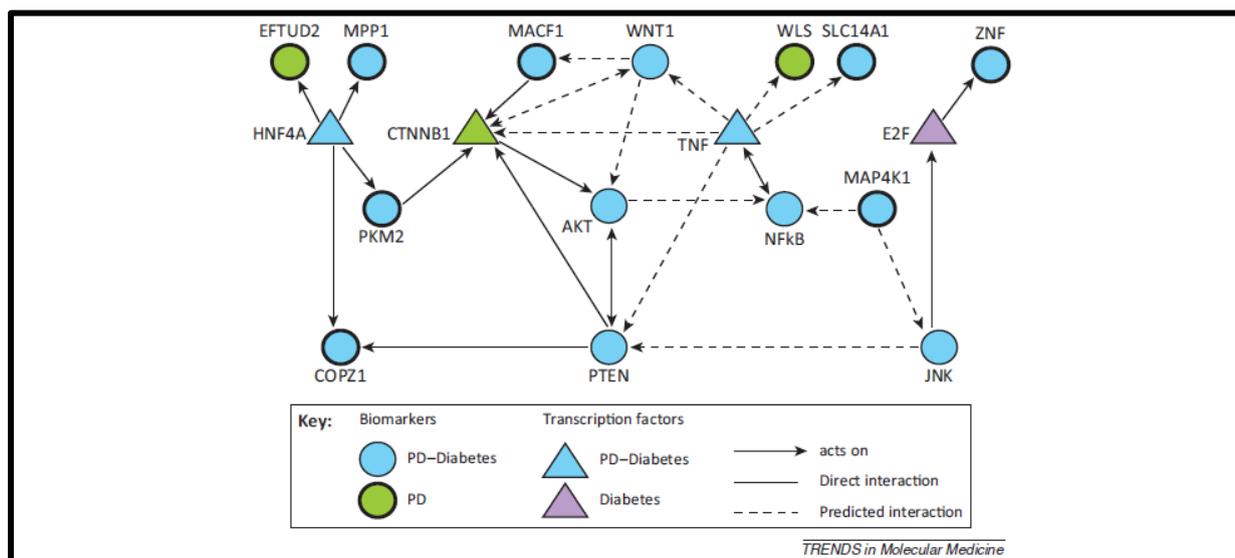


Figure 8 : Analyse en réseau des marqueurs de risque de la MP avec les facteurs de transcription impliqués dans la régulation de l'insuline [11]

L'un de ces marqueurs de risque, la pyruvate kinase iso-enzyme M2 (pkm2), est impliqué dans le métabolisme du pyruvate, le métabolisme des glucides et la glycolyse / gluconéogenèse [61]. De plus, l'expression de pkm2 est associée à des maladies métaboliques dont le DT2 [62] et la stéatose hépatique chez la souris.

L'analyse du réseau indique qu'un autre groupe de facteurs de risque de MP variant d'affiliation est lié aux facteurs de transcription TNF et E2F1, qui sont tous deux impliqués dans la régulation de l'insuline . L'inactivation de l'E2F1 altère la sécrétion d'insuline et l'intolérance au glucose chez la souris [61]. De plus, E2F1 régule le métabolisme des lipides dans des conditions stressantes [62].

Les systèmes périphériques jouent également un rôle important dans la formation de la plasticité synaptique du cerveau et de la fonction neuronale. Par exemple, des hormones intestinales ou des peptides tels que l'insuline et la leptine se sont avérés influencer le fonctionnement du cerveau [63], et le facteur neuro-trophique dérivé du cerveau (BDNF), un régulateur de la plasticité synaptique. En fait, le BDNF peut jouer un rôle dans le métabolisme du glucose étant donné que les patients présentant une

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

altération du métabolisme du glucose et le DT2 présentent des taux faibles de BDNF dans le sang [63].

9. L'impact du régime alimentaire dans le diabète et la MP

Plusieurs études suggèrent une association entre l'alimentation et la neuro-dégénérescence. Une alimentation riche en graisses peut entraîner une résistance à l'insuline et accélérer la progression du parkinsonisme chez les rongeurs après une exposition au 6-OHDA (6- hydroxy-dopamine) [64].

Il existe également des preuves que les lipides et les céramides ayant un impact dans le développement de la résistance à l'insuline et de la neuro-dégénérescence. Les céramides sont une famille de lipides comprenant des glucosyl-céramides constitué à partir d'acides gras saturés dans le foie, le cerveau et le tissu adipeux qui sont des antagonistes de l'activité de l'insuline. En tant que lipides, les céramides sont solubles dans la membrane et peuvent donc traverser la barrière hémato-encéphalique. Dans une étude, la perfusion de céramides chez le rat a entraîné une augmentation des taux dans le foie, le cerveau et le sérum, entraînant une altération des fonctions cognitivo-motrices et une réduction de la signalisation insuline / IGF-1 essentielle à la survie des neurones et oligo-dendrogliaux, au métabolisme énergétique et la fonction de neurotransmetteur [65]. De plus, des altérations du métabolisme des sphingolipides sont associées au mauvais repliement et à l'agrégation de l' α -synucléine [66].

Dans le contexte du diabète, les mauvaises habitudes alimentaires, y compris les régimes riches en graisses et en fructose, sont de puissants médiateurs de la résistance à l'insuline. Les régimes qui entraînent une hyperglycémie amènent les cellules β à augmenter la traduction de l'ARNm de l'insuline pour compenser la résistance à l'insuline [67]. Des conditions hyper-glycémiques prolongées finiront par réduire la capacité de repliement des RE et peuvent finalement conduire à une neurodégénérescence.

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

Il a été démontré que la libération de dopamine et d'autres neurotransmetteurs dépend du glucose, et une intolérance au glucose peut induire une neuropathie et une fonction cognitive altérée chez les souris atteintes de DT2 [68].

La relation entre ces maladies chroniques peut être mieux expliquée par l'interaction entre la transmission du signal dans le cerveau et les organes périphériques, y compris le foie, les muscles et le pancréas (figure 9). L'axe de neuro-dégénérescence foie-cerveau a été récemment proposé, médié par des lipides toxiques, notamment des céramides et d'autres métabolites toxiques [69]. Une altération de la fonction hépatique accompagnée d'une dysfonction de plusieurs enzymes hépatiques, dont le cytochrome P450 hépatique, a été observée chez des patients atteints de MP [70] et, de manière frappante, chez les rongeurs, l'expression du P450 hépatique est régulée par le système dopaminergique cérébral [71].

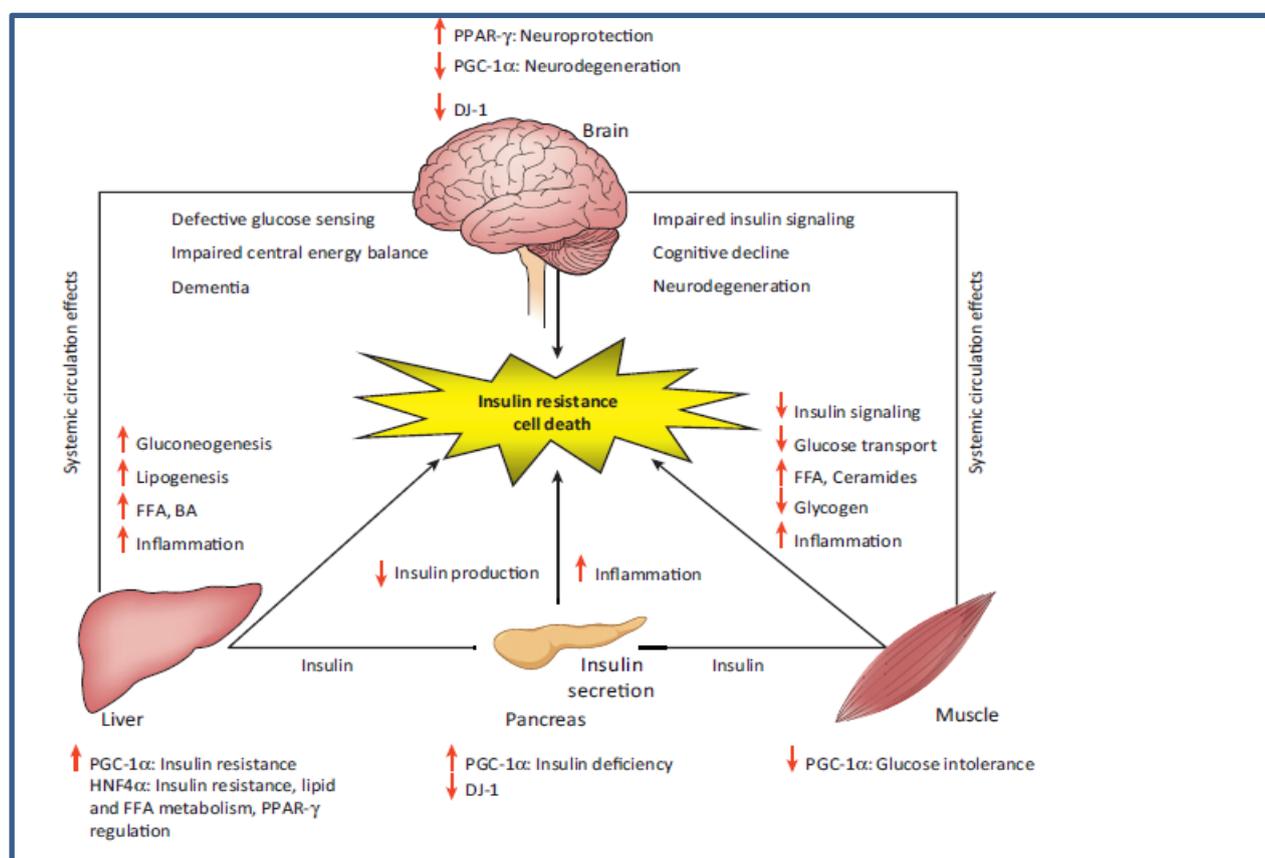


Figure 9 : La résistance à l'insuline affecte le foie et d'autres organes sensibles à l'insuline par des mécanismes différents [11].

IV. Objectif de l'étude:

Le but de notre travail est :

- D'étudier la prévalence de l'association entre le DT2 et la maladie de parkinson
- Soulever les données épidémiologiques.
- Décrire les mécanismes physiopathologiques communs entre le DT2 et la MP
- Soulever les données de l'approche thérapeutique communes entre le DT2 et la MP et les perspectives thérapeutiques.
- D'étudier l'impact du diabète de type 2 sur l'évolution de la maladie de Parkinson.

V. Matériel et méthodes :

A. Type et durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, à visée descriptive et analytique, allant d'Avril 2019 à Janvier 2021, portant sur des patients présentant un DT2 et une MP idiopathique, menée aux services : d'Endocrinologie, Diabétologie–Nutrition et le service de Neurologie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès.

B. Population étudiée :

- Les critères d'inclusion : Tous les patients suivis pour maladie de parkinson et ayant un diabète de Type 2.
- Les critères d'exclusion : Les patients ayant un syndrome de parkinsonisme d'autre origine ou avec un autre type de diabète (diabète de Type 1, diabète secondaire), ainsi que les dossiers incomplets.

C. Recueil des données:

Pour chaque patient une fiche d'exploitation (annexe) a été établie, recueillant :

- Les données socio- démographiques
- Les facteurs de risque associés au DT2 et les complications dégénératives
- Les données cliniques : Les patients recrutés avaient bénéficié d'un examen clinique, fait d'une prise de la pression artérielle sanguine, du poids, une mesure de la taille , les caractéristiques cliniques et évolutives de la maladie de parkinson
- Les données para cliniques : Chaque patient inclus a bénéficié d'un bilan biologique comportant les paramètres suivants : la glycémie à jeun, hémoglobine glycosylée, un bilan lipidique complet, la créatinine avec calcul de la clairance, un bilan lipidique (le cholestérol total, le HDL- cholestérol, le LDL- cholestérol, et les triglycérides) le dosage de la 25(OH)vitamine D , et un examen ophtalmologique avec fond d'œil .

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

– Les données thérapeutiques et évolutive : le traitement prescrit chez les patients pour le DT2 et pour la maladie de parkinson. Et les données évolutives de la maladie de Parkinson et du DT2 chez chaque patient.

D. Analyse statistique :

Nous avons réalisé l'étude statistique à partir d'une fiche d'exploitation retranscrite sous forme d'un tableau Excel.

Les variables de l'étude sont présentées sous forme de valeurs moyennes, écart-type, et extrêmes pour les variables quantitatives et nombres de sujets avec pourcentages correspondants pour les variables descriptives.

La saisie des données a été faite sur l'Excel et l'analyse par le biais du logiciel Epi Info.

VI. Résultat :

A. Caractéristiques démographiques de la population étudiée :

1. La population d'étude :

Nous avons recueilli les données de 47 patients présentant, et suivis pour un diabète de type 2 et une maladie de parkinson.

2. Age:

L'âge moyen de nos patients était de 67 ± 16.53 ans, des extrêmes [50–84 ans]

L'âge moyen du diagnostic du diabète était 52 ± 10 ans ; cependant que l'âge moyen au diagnostic de la maladie de Parkinson était : 65 ± 13 ans.

3. Sexe:

Sur 47 cas de notre étude, 27 cas étaient de sexe masculin soit 57.44 % et 20 cas étaient de sexe féminin soit 42.55 % avec un sexe ratio homme/ femme de 1.35 .On note une légère prédominance masculine.

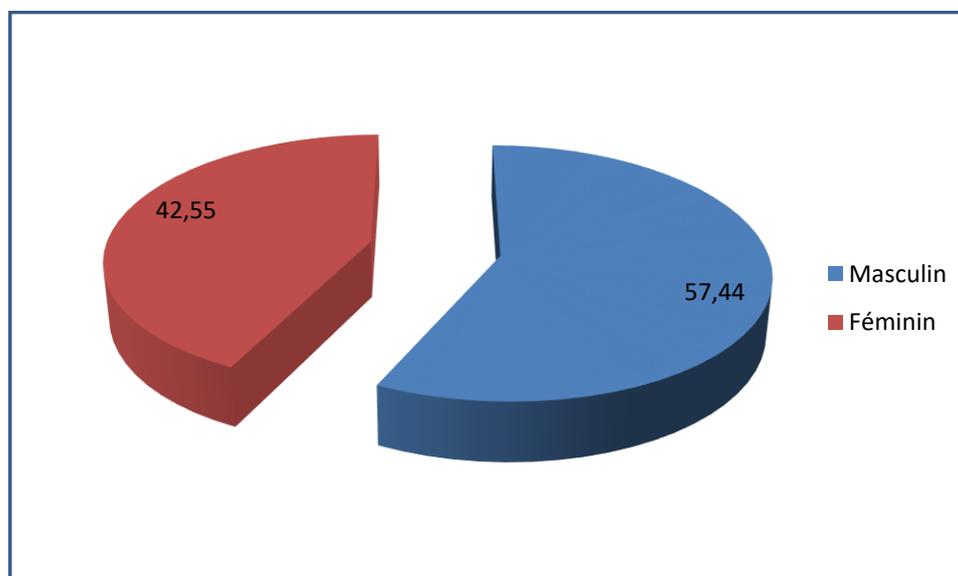


Figure10 : répartition des patients selon le sexe

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

4. Niveau d'éducation :

Analphabète (n=9):19.14 % ; Enseignement primaire (n=15) :31.9% ; enseignement secondaire(n=12) :25.5%; enseignement supérieur(n=8) : 17.02%;enseignement professionnel(n=3) : 6.38%.

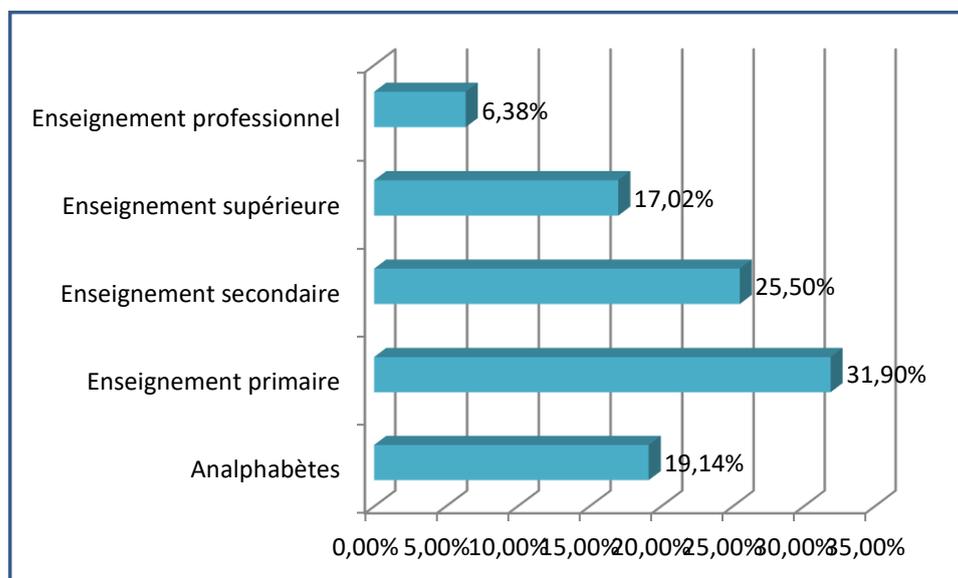


Figure 11 : répartition des patients selon le niveau d'éducation

B. Antécédents :

1. Personnels

Dans notre série, 48.5 % étaient tabagiques , 29.3 % avaient une HTA, 25.5 % avaient une dyslipidémie ;19 % étaient suivis pour une cardiopathie ;et 2.5 % avaient un antécédent d'accident vasculaire cérébral.

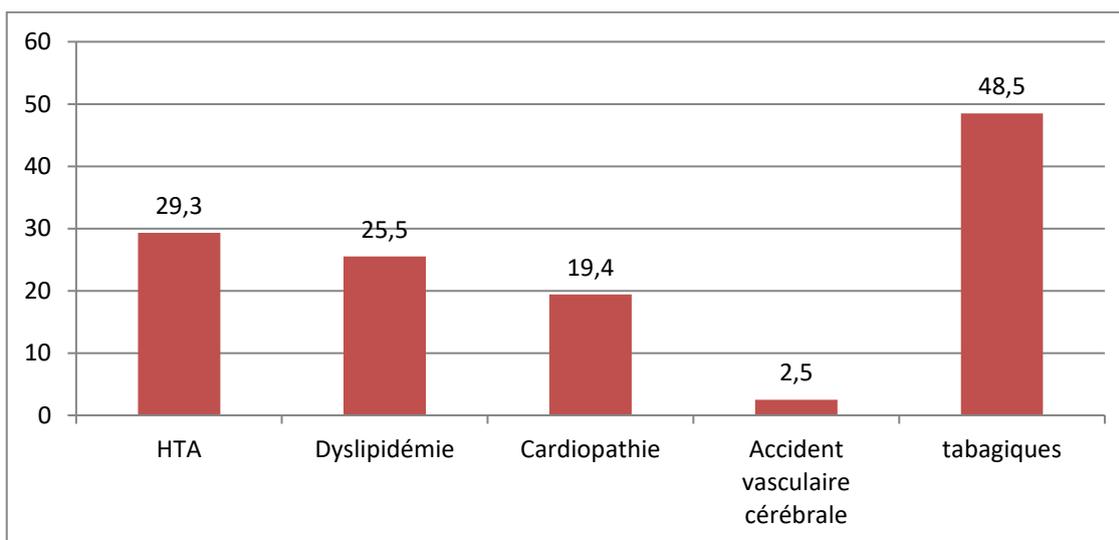


Figure 12 : Répartition de la population selon les antécédents personnels

2. Familiaux :

Les antécédents familiaux dans notre population étaient : une hérédité diabétique chez 62.6 % , un antécédent d'accident vasculaire précoce chez 4.25% des cas.

C. Durée d'évolution du diabète et de la maladie de parkinson :

La durée moyenne d'évolution du diabète dans notre population était de 7 ± 3.6 ans avec des extrêmes [3 -20 ans], tandis que la durée d'évolution de la MP était de : 5 ± 2.8 ans avec des extrêmes [1-12 ans].

Dans notre population le diagnostic du diabète précédait la maladie de parkinson chez 89.3% (n =42) ,et diagnostiquait après la maladie de parkinson chez (n=5) 10.6% des cas.

D. Données anthropométriques :

L'indice de masse corporelle moyen dans notre population était de 24.46 ± 5.29 Kg/m².

53.12% avaient un surpoids (IMC >25kg/m²) , 29.82% des patients avaient une corpulence normale (18 – 25 Kg/m²), 12.28% une maigreur (IMC <18Kg/m²) et 5.78% avaient une obésité (IMC >30 kg /m²).

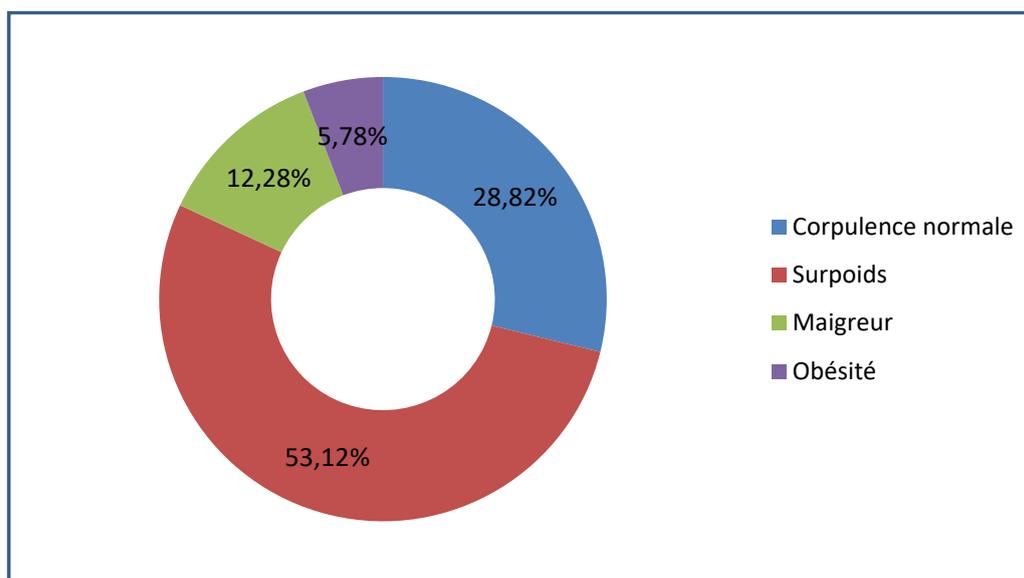


Figure 13 : répartition des patients selon l'indice de masse corporelle

E. Les signes fonctionnels et les stades de la maladie de Parkinson :

Tous nos patients avaient à la phase initiale de leur maladie de parkinson : un tremblement de repos , une rigidité et une instabilité posturale , autres signes ont été rapportés et recherchés à l'interrogatoire et en utilisant le MDS-UPDRS : les troubles cognitifs chez 47.5 % , un trouble dépressif chez 67.2 % , les troubles dysautonomiques chez 11.3%, l'anosmie chez 7.5 % , des troubles comportementaux chez 6.3 % , et autres (des douleurs avec des troubles anxieux et des hallucinations) chez 4.8% .

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

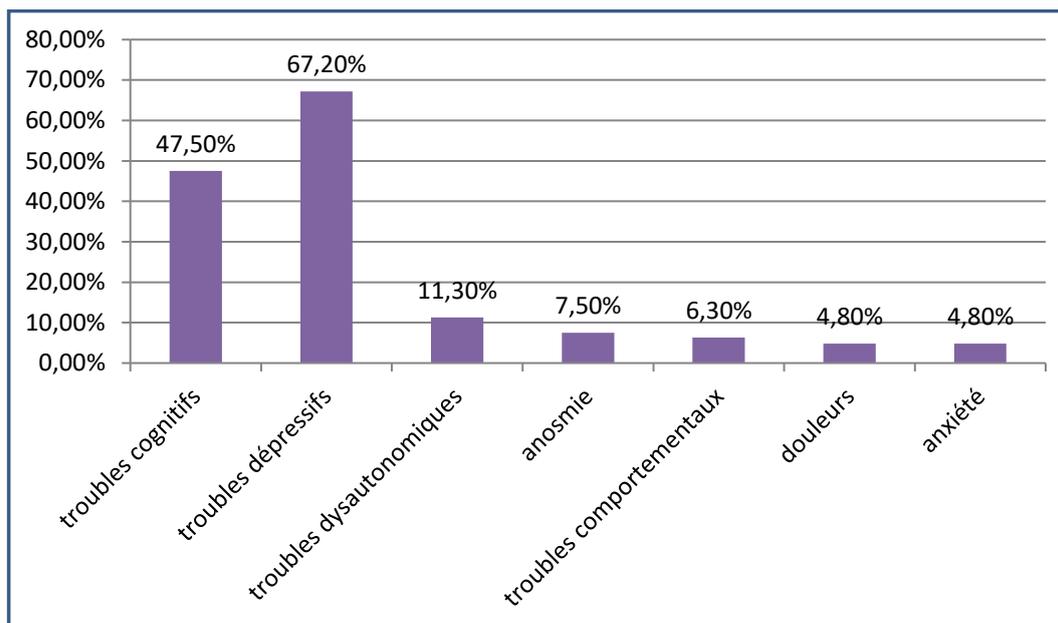


Figure 14 : Répartition des patients selon les autres manifestations de la MP, hormis les signes cardinaux

Les formes de la maladie de parkinson représentaient par : la forme akinéto-rigide chez 46.8%, la forme mixte chez 31.4 %, et la forme tremblante chez 22.8 %, des cas.

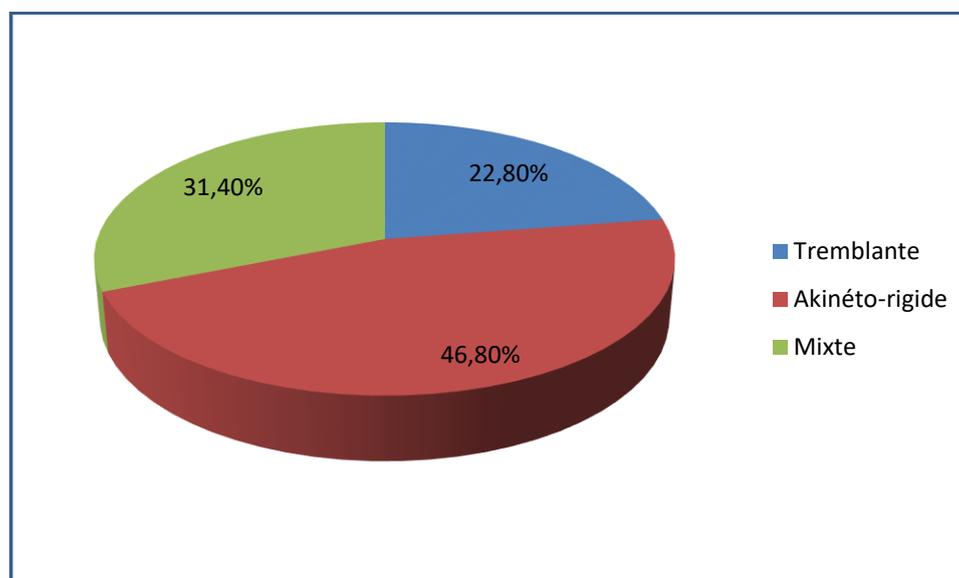


Figure 15 : Les formes de la MP dans notre population

F. Evolution du diabète et de la maladie de Parkinson :

1. La maladie de Parkinson :

Les stades d'évolution de la MP selon classification de Hoehn et Yahr modifiée étaient représentés par: le stade 0-1.5 chez 52%, le stade 2-3 chez 37.4% et le stade 4-5 chez 10.6%.

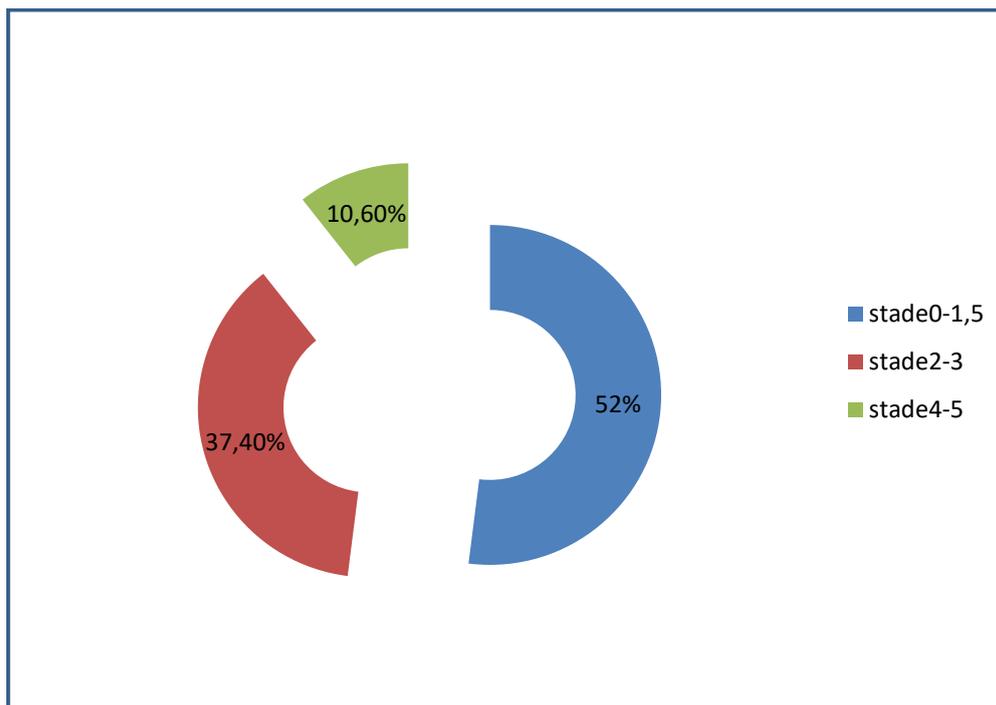


Figure 16 : Répartition des patients selon les stades de Hoehn et Yahr modifiée

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

2. Le diabète de type 2 :

Dans notre étude, aucun de nos patients n'a présenté de complications aiguës du diabète, alors que les complications chroniques chez nos patient étaient représentées par : une atteinte ophtalmologique dans 82.9 %,une maladie rénale liée au diabète chez 50.9 % une neuropathie périphérique chez 21.6%, une cardiopathie ischémique chez 18.5 % , et une artériopathie oblitérante des membres inférieures chez 6.4 % .

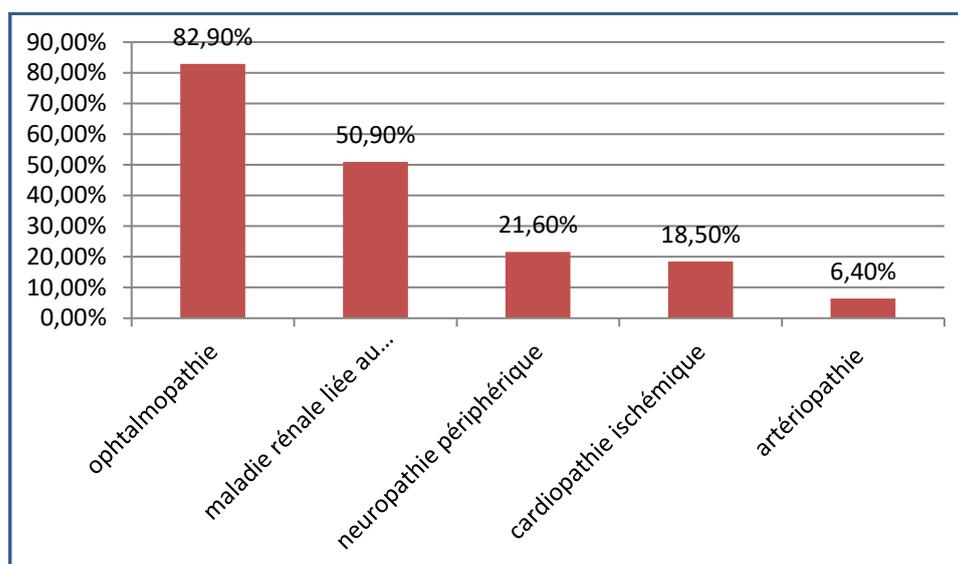


Figure 17 : Les complications chroniques du diabète dans notre population

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

G. Données biologiques :

Tous nos patients avaient bénéficié d'un bilan comportant : (HbA1c, bilan lipidique (cholestérol total , triglycérides ,HDL cholestérol ,LDL cholestérol),acide urique, créatinine,25(OH) vitamine (D).

La moyenne de HbA1C chez nos patients était de 7.2 ± 1.9 avec des extrêmes [6.4– 11%].

Tableau 1 : Résultat du bilan biologique dans notre série

Bilan	Résultat & Pourcentage	
HbA1c	<7 %	20.91 %
	7–8 %	40 %
	>9 %	39.09 %
25 OH vitamine D	Normale	6.35 %
	Carence	12.7 %
	Insuffisance	80.95 %
Créatinine et clearance de la créatinine	Normales	49.1 %
	Insuffisance rénale modérée	38.46 %
	Insuffisance rénale Sévère	12.44%
Bilan lipidique	Triglycéride > 1,5g/l	38.5%
	HDL cholestrol bas	25.4%
	LDL cholestérol au-delà des objectifs	31.2%
Acide urique	Normal	65.8%
	>60 mg/L (femme)	12.4%
	>70mg /L(Homme)	21.8%

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

H. Traitement du diabète :

La prise en charge thérapeutique reposait sur l'adoption des mesures hygiéno-diététiques chez tous nos patients, 14.8 % des patients étaient sous metformine seule ,23.4% sous Metformine+ sulfonylurée ; metformine + Inhibiteur DPP IV chez 21.2%, Metformine+AGLP1 chez 4.25%; insulinothérapie+ metformine chez 25.5%, et une insulinothérapie seule chez 10.6%.

Tableau 2 : Les traitements du diabète dans notre population

Traitement	Pourcentage
Mesures hygiéno-diététiques	100%
Metformine seule	14.8%
Metformine +sulfonylurée	23.4%
Metformine +sitagliptine ou vildagliptine	21.2%
Metformine + liraglutide	4.25%
Metformine+insuline	25.5%
Insuline seule	10.6%

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

I. Prise en charge thérapeutique de la maladie de Parkinson :

Concernant le traitement de la MP: 6.3 % des cas étaient sous aucun traitement ,38.2 % sous des médicaments dopaminergiques, 46.8 % sous des agonistes dopaminergiques ,29.7% sous des anti-cholinergiques, 21% des cas sous un traitement symptomatiques des autres affections associées ; 2.1% des cas avaient subi une stimulation cérébrale profonde, et 58% sous rééducation motrice.

Tableau 3 : Les traitements de la MP dans notre population

Médicament		% des patients
Traitement médical	Médicament dopaminergiques	38.2%
	Agonistes dopaminergiques	46.8 %
	Anti-cholinergiques	29.7 %
	Traitement symptomatiques des affections associées	21%
Stimulation cérébrale profonde		2.1%
Aucun traitement		6.3 %

J. Contrôle de la maladie de Parkinson :

Dans notre population, la maladie de parkinson était bien contrôlée chez : 52% , avec un contrôle satisfaisant chez 37.4% et non contrôlée chez 10. 6% des cas.

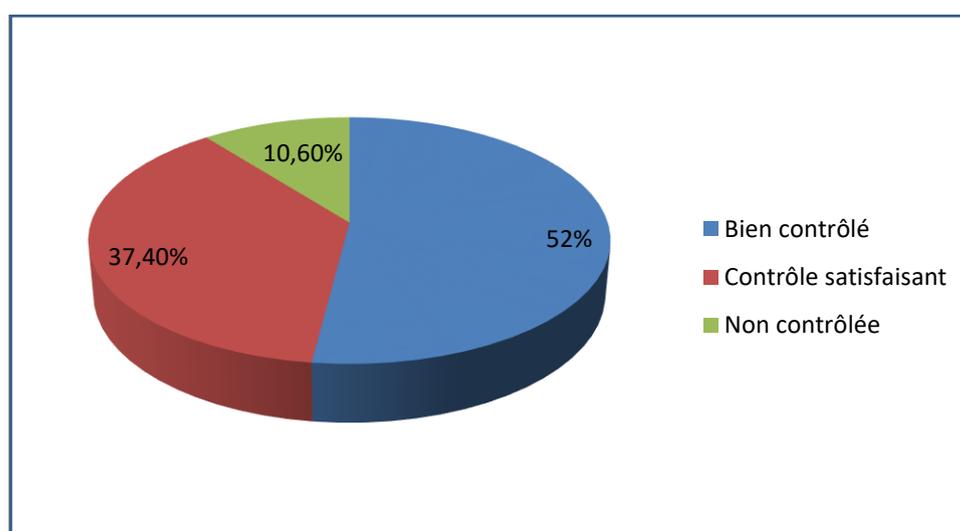


Figure 18 : Le contrôle de la maladie de parkinson dans notre population

VII. Discussion :

A. Les données sur l'association de DT2 et la MP

1. Données épidémiologiques :

Une association entre le DT2 et la MP a été rapportée pour la première fois par Sandyk en 1993, où il a été noté que les patients atteints de MP avec un DT2 coexistant présentaient des symptômes moteurs plus graves et une réponse réduite au traitement [72].

Une méta-analyse publiée en 2016 avait analysé les résultats de sept études de cohorte, et avait conclu que les patients atteints de DT2 avaient un risque moyen 28% plus élevé de développer une MP [73]. De même, une étude rétrospective à Taïwan avait rapporté une augmentation de 23% du risque de MP chez les patients atteints de DT2 [74]. Malgré ces associations, il est important de noter que bien que diverses études avaient rapporté que le DT2 augmente le risque de développer une MP, le risque absolu de développer une MP chez les patients atteints de DT2 semble être inférieur à 1%, Et cela selon une étude portant sur 2 017 115 participants ayant un DT2, et qui avait objectivé que seule 14 252 patients avaient également une MP associée soit un pourcentage de 0,7% [75].

En dépit des grandes études suscitée, d'autre études n'avaient pas trouvé de lien entre les deux pathologies , voire une relation faible , ou au contraire un lien inverse entre le DT2 et la MP, notamment l'étude transversale qui a été publiée récemment et qui a été basée sur la base de données NEDICES (Neurological Disorders in Central Spain) n'a montré aucune association claire entre le DT2 et la MP [76]. Une analyse de sous-groupe avait suggéré qu'il pourrait y avoir une association positive entre la MP et le DT2 chez les patients atteints de DT2 pendant plus de 10 ans [76]. Par ailleurs, une autre méta-analyse de quatorze études cas-témoins avait conclu que le DT2 était

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

associé à un risque faible de MP (risque relatif de 0,75) [77]. Et en dernier, on note la large étude transversale de Heilbronk et al. qui avait rapporté une association inverse entre le DT2 et la MP [78].

D'après ce qui avait été rapporté sur le lien de causalité entre le DT2 et la MP, l'association des deux affections reste un peu indiscernable, et les études observationnelles étaient confrontées au facteurs de confusion et de biais tel que le manque de données sur le rapport de cette association avec les autres facteurs de risque modifiables notamment le surpoids, l'HTA, la dyslipidémie, le tabagisme, la consommation d'alcool et du café, le biais de survie, qui peut être un problème dans les études rétrospectives cas-témoins où une mortalité à un âge moyen plus élevée chez les patients diabétiques pourrait contribuer à la relation inverse observée entre le DT2 et la MP dans ces contextes [77]. Un autre biais concernant le diagnostic de diabète avant ou après la survenue de la MP, car les traitements de la MP, ont eu un impact sur le métabolisme glucidique [79], et le biais d'évaluation de la possibilité que les médicaments et les traitements contre le diabète ou les complications du diabète peuvent contribuer à un risque plus élevé de MP.

Compte tenu de l'hétérogénéité des résultats des études épidémiologiques sur le lien entre le DT2 et la MP citées précédemment, d'autres études prospectives à grande échelle devraient être menées pour clarifier l'importance et les facteurs de risque de cette association.

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

2. Données socio démographiques , les facteurs de risques et les données cliniques :

Plusieurs cohortes prospectives avaient révélé que le DT2 était associé à un risque accru de MP, avec à un âge moyen de 64 ans, et une légère prédominance masculine ce qui rejoint ce qu'on a trouvé dans notre échantillon [80–81].

Une association plus élevée de DT2 et MP et le tabagisme a été noté dans notre étude avec pourcentage de patient tabagique de 48.5% cela était considéré un facteur causal de cette association selon l'étude de Hu G et al. [80], alors que le DT2 était considéré comme un facteur de risque de MP indépendant des autres facteurs à savoir l'HTA, la dyslipidémie et le tabagisme selon une autre étude [82].

Un pourcentage de 58.9 % des patients de notre études avaient un IMC >25 Kg/m², cet élément pourrait être un facteur favorisant l'association de MP et DT2, ce qui rejoint ce qui a été noté dans une étude américaine [90] où un IMC >23 kg /m est associé à un risque élevé de la MP, en revanche, dans une autre étude l'insuffisance pondérale liée au diabète était associée à un risque plus élevé de MP [83] , et selon une autre étude l'association entre le DT2 et la MP est indépendante de l'IMC des patients [84].

Une étude réalisée en Finlande sur 26 000 participants avait révélé, une association directe entre la dyslipidémie et un risque accru de MP [85]. Alors que dans notre échantillon 25,5 % de nos patients avaient une dyslipidémie. Une consommation excessive de graisses entraîne une accumulation de lipides et une génération des dérivés réactifs de l'oxygène, et pourrait conduire à une neuro-dégénérescence [86].

La majorité (46 ,8 %) de nos patients présentaient une forme plutôt akinéto-rigide de la MP et un stade 2–3 de la classification de Hoehn et Yahr modifié ce qui est concordant avec le résultat d'autres études [87].

B. L'approche thérapeutique communes du DT2 et de la MP et les perspectives thérapeutiques :

L'objectif de la prise en charge pharmacologique de la MP est de soulager les symptômes en augmentant la lévodopa circulante, en inhibant la dégradation de la lévodopa ou en stimulant les récepteurs de la dopamine [88].

Les autres approches de la prise en charge autres que les thérapies par voie orale sont : médicales (perfusion intra-duodénale continue de lévodopa /carbidopa) ou en sous cutané par la pompe à apomorphine, chirurgicales (comme la stimulation cérébrale profonde) et autres thérapies (physiothérapie, ergothérapie et orthophonie), et elles gardent un intérêt important avec la progression de la maladie.

Ces différents traitements ayant un effet sur les symptômes de la maladie de parkinson, et n'ayant pas d'effet sur sa progression. Cependant, des études récentes sur l'utilisation des médicaments DT2 pour traiter la MP avaient montré des résultats prometteurs.

Étant donné le rôle du défaut de signalisation de l'insuline dans la pathogénèse de la MP, il est possible qu'un médicament actuellement approuvé comme traitement du diabète de type 2 soit également utile pour cette pathologie. De la même façon, un traitement luttant contre l'inflammation et l'oxydation, pourrait agir sur l'insulino-résistance et par conséquent être bénéfique dans les maladies neuro-dégénératives.

Comme l'expose De la Monte et al, les options thérapeutiques pour traiter la MP comme des troubles métaboliques peuvent être regroupées sous trois rubriques [89] : respect des règles hygiéno-diététiques, mesures anti-inflammatoires anti-oxydantes et soutien de la signalisation de l'insuline

3. Règles hygiéno-diététiques :

Les règles hygiéno-diététiques, comme l'exercice physique régulier, le maintien du poids et l'adoption d'un régime alimentaire sain, étaient des stratégies établies pour réduire le risque et la gravité des états de résistance à l'insuline, y compris pour les troubles cognitifs, et en particulier à leur stade préclinique et précoce.

Les données épidémiologiques avaient suggéré en outre que le «régime méditerranéen» riche en fruits, légumes et huile d'olive extra vierge assure une neuro-protection lors du vieillissement et qu'une régulation étroite de la glycémie chez les diabétiques contribuera à préserver la fonction cognitive.

Une méta-analyse avait montré qu'une réduction de l'exercice physique augmente le risque de développer la maladie d'alzheimer [90]. Cela suggère que, en plus de la protection contre les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'obésité et l'hypertension, un régime sain et l'exercice physique régulier seraient neuroprotecteurs et protégeraient contre une déficience cognitive légère et auraient également un impact positif sur la plasticité neuronale.

L'éducation sur les mesures hygiéno-diététiques et l'activité physique adapté était le premier pilier dans la prise en charge des patients diabétiques, ce qui a été préconisé chez tous nos patients, la preuve sur l'intérêt de ces règles hygiéno-diététiques manque actuellement pour la MP, mais il serait intéressant de les valider aussi pour cette pathologie.

Par conséquent, les règles hygiéno-diététiques qui préservent la sensibilité à l'insuline protégeraient probablement contre les déficiences cognitives et la neuro-dégénérescence.

4. Traitement anti-inflammatoires et anti-oxydants :

Les médicaments anti-inflammatoires réduisent la libération de cytokines inflammatoires et atténuent les effets de la résistance à l'insuline chez les rongeurs diabétiques. En outre, des doses élevées d'aspirine et une modification ciblée des voies de signalisation de IKK β (serine kinase de IRS) ont été corrélées avec les versions de la résistance à l'insuline et du diabète.

Des études épidémiologiques avaient suggéré que les personnes, maintenues de façon chronique sous traitement anti-inflammatoire ou antioxydant pour des affections indépendantes, avaient un risque moins élevé de développer une déficience cognitive. En outre, les études précliniques avaient fourni des résultats encourageants montrant que les agents anti-inflammatoires avaient diminué la charge d'enchevêtrements neuro-fibrillaires, la phosphorylation de tau, les déficits neurologiques (mémoire), la charge de A β 42, la dégénérescence synaptique et le dysfonctionnement mitochondrial. Par conséquent, des anti-oxydants ayant des actions neuro-protectrices pourraient être bénéfiques dans le traitement de la neuro-dégénérescence, dont la MP.

Récemment, des composés naturels, présents dans l'alimentation étaient proposés comme neuro-protecteurs potentiels. Les recherches étaient basées sur des classes d'antioxydants alimentaires comme les caroténoïdes, les vitamines et les polyphénols. Parmi les polyphénols, la curcumine, le resveratrol, le polyphénol du thé vert (EGCG, epigallocatechin-3-gallate) et la quercétine étaient les plus étudiés actuellement [91]. Mais d'autres substances comme la vitamine E, le 17-beta estradiol, la mélatonine et le Ginkgo biloba, parmi d'autres composés, pourraient exercer des effets neuro-protecteurs lors du vieillissement et dans la prévention de la démence [89].

Il est intéressant de noter par ailleurs que les personnes qui utilisaient l'ibuprofène présentaient un risque de MP sensiblement moins élevé que celles qui ne le faisaient pas,

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

et que les médicaments anti-inflammatoires et les anticorps neutralisants pourraient atténuer les effets de la neuro-dégénérescence causée par la sécrétion d'IL-1 β et de TNF- α [104]. Cependant, il est important de ne pas négliger les effets néphro-toxiques de traitements anti-inflammatoires non-stéroïdiens, qui en limite l'usage à long terme et ce d'autant plus chez des personnes âgées.

5. [Soutien de la signalisation de l'insuline :](#)

5.1. [L'insuline/IGF-1](#)

Compte tenu des effets neuro-protecteurs de l'insuline décrits auparavant, l'administration d'insuline exogène peut offrir des avantages potentiels chez les patients atteints de MP. Selon des études, une insulinothérapie pourra être administrée par voie nasale pour éviter le risque d'hypoglycémie [92], permettant une utilisation chez les patients atteints de MP non diabétiques. Dans les modèles de rongeurs, l'insuline intra-nasale améliorerait l'activation et la réparation des cellules souches neuronales, la prolongation dendritique et la neuro-protection contre l'inflammation et le stress oxydatif [92].

Des essais cliniques sur l'insuline ont été menés dans d'autres maladies neuro-dégénératives. Un essai clinique pilote en double aveugle et contrôlé par un placebo chez des patients atteints de MA avait révélé que l'administration intra-nasale de l'insuline améliorerait la mémoire et préserverait la cognition. Ces bénéfices ont été maintenus à 2 mois de suivi après l'arrêt du traitement, mais les auteurs avaient noté que l'insuline n'avait pas été administrée que pendant 4 mois, les effets à long terme et l'innocuité de l'insuline intra-nasale n'ont pas pu être déterminés[93]. De plus, la petite taille de l'essai peut avoir affecté l'exactitude des résultats, et un essai plus long et plus grand peut être utile pour approfondir cette question [93]. 36.1 % de nos patients étaient mis sous insulinothérapie par voie sous cutanée, soit seule ou en association avec

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

la metformine, cependant à notre connaissance aucune étude clinique n'a comparé l'effet de l'insuline par apport à un autre traitement dans la maladie de parkinson.

De même L'utilisation d'IGF-1 exogènes semble un moyen raisonnable pour améliorer la réduction de la signalisation de l'insuline cérébrale dans les maladies neuro-dégénératives. Des effets bénéfiques de l'IGF-1 ont été observés in vitro sur la toxicité induite par α -synucléine, la dopamine et l'ion 1-méthyl-4-phenylpyridinium, un métabolite actif de MPTP, et l'IGF-1 a permis de préserver les neurones dopaminergiques de la mort cellulaire programmée. Par ailleurs, les études in vivo avaient retrouvé des résultats similaires chez les modèles de la MP, l'administration d'IGF-1 a permis de prévenir la perte des neurones Tyrosine hydroxylase-positifs dans la substantia nigra et d'améliorer les anomalies motrices et comportementales [94] . Cependant, il n'existe actuellement aucun essai clinique utilisant de l'IGF1- exogène chez les patients atteints de MP.

La large gamme de médicaments développés dans le diabète de type 2 (détaillés dans le tableau 3) ou en voie de développement, constituent autant de possibilités nouvelles dans le cadre des maladies neuro-dégénératives.

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

Tableau 4: Les traitements du diabète de type 2 hors insuline.

Mode d'administration	Groupes de traitement/classe	Dénomination commerciale internationale	Cible moléculaire (organe)	Effets principaux	Effets secondaires/inconvénients	Avantages	Traitement de première intention en absence de contre-indications	
Traitements oraux	BIGUANIDES /médicaments de l'insulino-résistance	Metformine	AMPK (foie)	Diminution de la production hépatique de glucose	-intolérance digestive -Contre-indications -Risque d'acide lactique (rare)	-Longue expérience -Rares hypoglycémies -diminution du risque CV (UKPDS) -Efficacité sur l'HbA1c -Faible coût	Traitement de première intention en absence de contre-indications	
		Carbutamide Glibenclamide Glibornuride Gliclazide Glipizide Glimepiride	Canaux potassiques (pancréas)	Augmentation de l'insulino-sécrétion	-Risque important d'hypoglycémies -Prise de poids	- Longue expérience -Diminution du risque microvasculaire (UKPDS) -Efficacité sur l'HbA1c -Faible coût		
	GLINIDES /insulino-sécréteurs non sulfamides	Repaglinide Nateglinide	Canaux potassiques (pancréas)	Augmentation de l'insulino-sécrétion	-Risque important d'hypoglycémie -Prise de poids -Prises fréquentes	-Diminution de la glycémie post-prandiale -Pas d'élimination rénale		
	INHIBITEURS DES α-GLUCOSIDASES	Acarbose Miglitol	α-glucosidase	Ralentissement de la digestion et de l'absorption intestinale des hydrates de carbone	-Efficacité généralement modeste sur l'HbA1c -Troubles digestifs -Prises fréquentes	-Rares hypoglycémies -diminution de la glycémie post-prandiale -Diminution du risque cardi-vasculaire dans le pré-diabète (STOP-NIDDM)?		
	INHIBITEURS DU SGLT2 =GLIFLOZINES	Canagliflozine Dapagliflozine Empagliflozine	Cotransporteurs SGLT2 (reins)	Inhibition de la réabsorption du glucose (augmentation de la glycosurie)	-infections uro-génitales -Polyurie -Dépiction volémique -Risque d'acidocétose? -Augmentation du LDL Cholestérol	-Rares hypoglycémies -perte de poids -diminution de la tension artérielle -Diminution du risque CV ? (empagliflozine EMPA-REG OUTCOME)	Traitements retirés du marché français en 2010, utilisation limitée aux USA	
	THIAZOLIDINEDIONES =GLITAZONES	Pioglitazone Rosiglitazone	PPAR-γ (tissu adipeux)	Augmentation de la sensibilité à l'insuline	-Prise de poids -risque d'insuffisance cardiaque -fractures osseuses -Cancer de la vessie ?	-Rares hypoglycémies -Efficacité sur HbA1c -protection CV ?		
	INCRETINES	INHIBITEURS DPP-IV	Sitagliptine Vildagliptine Saxagliptine Linagliptine Alogliptine	DPP-IV (ubiquitaire)	-Augmentation de l'insulino-sécrétion (glucose-dépendante) -diminution de la sécrétion de glucagon (glucose-dépendante)	-Sécurité pancréatique ? -risque d'insuffisance cardiaque	-Rares hypoglycémies -traitement bien toléré	
			ANALOGUES DU GLP-1	Exenatide Eranatide de longue durée d'action Liraglutide Albiglutide Lixisenatide Dulaglutide	Récepteur du GLP-1 (ubiquitaire)	-Augmentation de l'insulino-sécrétion (glucose-dépendante) -diminution de la sécrétion de glucagon (glucose-dépendante) -ralentissement de la vidange gastrique -diminution de l'appétit	-Troubles digestifs -sécurité pancréatique ? -Hypertrophie des cellules C/cancers médullaires de la thyroïde chez l'animal injectable -peu de recul	-Rares hypoglycémies -Perte de poids -Diminution de certains facteurs de risque cardio-vasculaires - diminution du risque CV (liraglutide étude LEADER)

5.2. [Les incrétines \(GIP, GLP1, analogues du GLP1, inhibiteurs de la DPP4\)](#)

5.2.1. [Les analogues du GLP1 :](#)

Bien que structurellement non liés à l'insuline, les analogues de type glucagon-like peptide-1 (GLP-1) activent des voies de signalisation qui convergent sur la voie de signalisation de l'insuline, permettant ainsi de la faciliter.

Le GLP-1 est l'une des deux hormones responsables de la médiation de l'effet "incretine" (la seconde étant GIP (Gastric Inhibitory Peptide)).

Le GLP-1 est sécrété par les cellules L dans l'intestin grêle en réponse à l'ingestion de nourriture. Il stimule la sécrétion d'insuline gluco-dépendante, ralentit la vidange gastrique et inhibe la sécrétion de glucagon, pour permettre l'homéostasie du glucose.

Les actions du GLP-1 sont médiées par le récepteur du GLP-1 (GPCR), qui, bien que principalement exprimé dans les îlots pancréatiques, sont également sélectivement exprimé dans le cerveau, avec des densités élevées dans le cortex frontal, l'hypothalamus, le thalamus, l'hippocampe, le cervelet et la substantia nigra. Il a été récemment découvert que les cellules microgliales peuvent augmenter le GLP-1 et le récepteur du GLP-1 en réponse à des stimuli inflammatoires, comme les cellules de l'îlot qui peuvent réguler l'expression de GLP-1 dans des conditions de stress telles que le diabète de type 2, suggérant que le GLP-1 peut être une réponse naturelle pour limiter les stimuli nuisibles.

La liaison du GLP-1 sur son récepteur active une variété de molécules de signalisation en aval impliquées dans la promotion de la survie cellulaire. Il en résulte l'activation d'un certain nombre de cascades de signalisation importantes qui pouvaient être distinguées en deux branches principales – les voies PI3K-AKT et MAPK (soit les mêmes voies inactivées lors la résistance à l'insuline). Ces voies, comme ça été décrit auparavant, sont impliquées dans la phosphorylation de plusieurs effecteurs en aval qui

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

modulent plusieurs processus dont la synthèse protéique, la croissance axonale et la survie cellulaire, la stimulation de la fonction mitochondriale et l'inhibition de l'apoptose cellulaire et des cascades inflammatoires.

Un nombre croissant d'études montrent que la stimulation du récepteur du GLP-1 peut agir comme un facteur neuro-trophique, améliorer la biogenèse mitochondriale, inhiber l'apoptose et les cascades inflammatoires ; et réduire le stress oxydatif. Par ailleurs, la stimulation du récepteur du GLP-1 a montré des propriétés neuro-protectrices dans une gamme de modèles expérimentaux de MP [94].

De nombreux essais de l'exenatide chez les modèles de MP avaient montré un bénéfice sur la dégénérescence dopaminergique, sur la fonction motrice et l'inflammation ainsi qu'un rôle probable sur la neurogénèse [94]. Les autres analogues du GLP-1 avec des demi-vies plus longues telles que liraglutide et dulaglutide avaient également des effets neuroprotecteurs démontrés et amélioraient la fonction motrice chez le modèle de mammifère MPTP de la MP [95] . Par ailleurs aucun patient de notre étude n'était mis sous l'exenatide car elle n'est pas disponible, par ailleurs 4.25 % de nos patients étaient mis sous des analogues de GLP1 type liraglutide.

Un petit essai clinique ouvert de 45 patients atteints de MP, avait montré que l'exposition à l'exenatide conduisait à un gain moyen de 7.0 points sur la partie III (examen moteur) de l'échelle MDS-UPDRS dans le groupe exenatide qui a persisté après une période de "wash-out" de 12 mois [96]. Un autre essai plus large, était réalisé en double aveugle, utilisant une forme d'exenatide hebdomadaire à longue durée de vie, à un stade modéré de MP [109] avait montré une amélioration des scores moteurs des patients atteints de la MP, et ces résultats étaient maintenus au-delà de l'exposition à l'exenatide. Les auteurs concluaient que cela ne permettait pas de savoir si l'exenatide affecte directement la physiopathologie de la MP ou induisait simplement des effets

symptomatiques durables. Cependant, l'exenatide représente une piste d'investigation majeure pour le traitement de la MP, et ses effets devraient être étudiés dans des essais à plus long terme [89].

5.2.2. Les inhibiteurs de la DPP IV

Les inhibiteurs de la DPP-IV sont une classe de médicaments antidiabétiques oraux. Ils sont actuellement approuvés comme thérapie adjuvante dans le traitement du diabète de type 2 et incluent la sitagliptine, la saxagliptine, la vildagliptine et la linagliptine.

À proprement parler, les inhibiteurs de la DPP-IV ne sont pas des sensibilisateurs à l'insuline. Ils ralentissent la vitesse d'inactivation du GLP-1 endogène, augmentant ainsi de 2 à 3 fois les niveaux de base du GLP-1 en périphérie et potentialisant ainsi son activité.

Une étude cas-témoins basée sur une population avait révélé une incidence significativement réduite de la MP chez les individus qui avaient rapporté l'utilisation d'inhibiteurs de la DPP-IV (OR = 0,23, CI 0,07-0,73) [98]. Cependant 21,1 % était le pourcentage de patients qui prenaient les inhibiteurs de la DPP-IV type vildagliptine ou sitagliptine en association avec la metformine dans notre étude.

La vildagliptine et la saxagliptine avaient montré des effets neuroprotecteurs dans un modèle de MP induit par la roténone, un pesticide responsable de l'apparition des lésions caractéristiques de la MP chez le rat [99-100].

L'examen histologique de rats traités par saxagliptine ou la vildagliptine avait montré des effets inhibiteurs sur la neuro-inflammation et une réduction des marqueurs du stress oxydatif. Ces effets étaient accompagnés d'une réduction de l'apoptose des neurones dopaminergiques avec une expression accrue de BDNF et de Bcl-2 et une diminution du TNF-alpha et du cytochrome-c.

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

Cependant, d'autres chercheurs avaient trouvé des résultats contradictoires. Des rats prétraités de manière courte ou longue avec des doses supra-maximales de sitagliptine n'étaient pas protégés contre la dégénérescence dopaminergique striatale induite par le MPTP [101].

Les mécanismes des effets neuroprotecteurs des inhibiteurs de la DPP-IV dans la MP n'étaient pas clairs. Cependant, l'explication la plus probable consistait à penser que l'inhibition de la DPP-IV, via l'activation et la potentialisation du récepteur du GLP-1, conduisait à l'amélioration de la voie de signalisation de l'insuline. Cependant, l'effet de l'inhibition directe de l'enzyme DPP-IV (qui elle-même module l'activation des cellules T, la régulation de la croissance et la production de cytokines) peut également être intéressant.

En outre, d'autres substrats de l'enzyme DPP-IV exercent des effets neuroprotecteurs.

Une étude récente avait démontré que les effets neuroprotecteurs de la linagliptine dans un modèle murin d'ischémie focale s'étaient produits indépendamment du récepteur du GLP-1 [102], ce qui suggérait la nécessité d'une exploration plus poussée des mécanismes alternatifs.

Aucun essai clinique d'inhibiteurs de la DPP-IV dans la MP n'avait encore été entrepris. Avec les données contradictoires chez l'animal, l'extrapolation des résultats positifs observés chez certains modèles expérimentaux semble difficile. De plus, les doses d'inhibiteurs de DPP-IV utilisaient dans ces modèles expérimentaux étaient 10 à 20 fois plus élevés que ceux utilisaient pour le traitement du diabète de type 2 et, de ce fait, le niveau élevé de GLP-1 cérébral observait chez le rat par l'inhibition de l'enzyme DPP-IV peut être difficile à reproduire chez l'homme. Enfin, les inhibiteurs de DPP-IV ont

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

une faible pénétrance de la barrière hémato-encéphalique, ce qui peut être une autre limitation par rapport aux agonistes du GLP-1.

5.3. La metformine :

La metformine est un biguanide actif par voie orale actuellement utilisée comme traitement de première intention dans le diabète de type 2. Elle est également classée comme sensibilisateur à l'insuline. Cette molécule ne stimule pas la sécrétion d'insuline directement, mais exerce ses principaux effets de réduction du glucose par inhibition de la néoglucogenèse hépatique.

Le mécanisme sous-jacent de ses actions métaboliques, et sur ses effets anti-diabétiques sont partiellement dépendants de la capacité de la metformine à activer la voie neuronale dépendante de la protéine kinase duodénale 5'-AMP-activée (AMPK) → GLP-1R → PKA.

La metformine augmente l'activation de l'AMPK, qui est généralement inhibée dans le tissu adipeux des personnes obèses et des individus résistants à l'insuline et associée à une augmentation du stress oxydatif et des marqueurs de l'inflammation.

L'AMPK agit comme un capteur d'énergie crucial dans tous les types de cellules, y compris les neurones, il régule le métabolisme du corps entier et améliore la résistance au stress cellulaire. De plus, AMPK module l'autophagie et la dégradation des protéines. Compte tenu de son rôle dans de nombreux processus cellulaires ; la dérégulation de l'AMPK est impliquée dans de nombreuses maladies neuro-dégénératives.

Des études avaient montré que la metformine est capable de réduire les niveaux d'alpha-synucléine in vitro et in vivo [103]. Elle possède également des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes. Des études avaient démontré également que la metformine pourrait protéger les neurones corticaux de l'apoptose et pourrait rapidement traverser la barrière hémato-encéphalique et inhiber les médiateurs pro-

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

inflammatoires dans un modèle de souris MPTP, ce qui empêcherait la dégénérescence des neurones dopaminergiques [104].

Une autre étude avait proposé un mécanisme alternatif pour expliquer la multitude d'effets neuroprotecteurs de la metformine. Chez les souris diabétiques et nourries avec un régime riche en graisses, l'administration chronique de metformine a pu stopper la mort dopaminergique déclenchée par l'induction du dysfonctionnement métabolique en rétablissant les niveaux de parkine, PARIS et PGC-1 α [105].

Dans notre échantillon, la metformine était le traitement de première intention en absence de contre-indication, on avait 14,8 % des patients sous metformine seule et 74,35 % sous metformine en association avec un autre antidiabétique oral ou avec l'insuline. Bien qu'il existe des preuves que la metformine peut exercer des effets neuroprotecteurs dans la MP [105], il convient de noter que certains résultats précliniques sont contradictoires, peut-être en raison de différences concernant la dose et la durée du traitement par MPTP et metformine, ainsi que le modèle animal utilisé [106]. Par conséquent, des études humaines sur les effets de la metformine dans la MP sont très nécessaires car elle pourrait représenter une option de traitement prometteuse pour cette pathologie.

5.4. Les agonistes de PPAR : Thiazolidinediones

Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes (PPAR) sont des récepteurs hormonaux nucléaires. Il en existe trois types principaux: alpha, beta / delta et gamma. L'expression différentielle d'un ou plusieurs types et sous-types de PPAR permettait une modulation relativement sélective de l'expression des gènes dans les tissus. Les PPAR activent la transcription de leurs gènes cibles en formant un hétérodimère avec les RXR (*retinoid X receptor*). L'hétérodimère, ainsi formé, se fixe sur une séquence spécifique de l'ADN et fonctionne comme un facteur de transcription qui régule

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

l'expression des gènes cibles . Étant donné que les PPAR ont des rôles essentiels dans la régulation du métabolisme des glucides, des protéines et des lipides, ainsi que dans la réponse inflammatoire, leurs agonistes offrent d'excellentes opportunités pour traiter différents aspects des maladies neuro-dégénératives tout en contournant les problèmes liés à la résistance à l'insuline [89]. En outre, d'autres travaux suggéraient que les agonistes de PPAR pourraient également activer des voies régulées par l'IGF-1 dans le cerveau [89].

Les thiazolidinediones étaient une classe de médicaments qui augmentaient la sensibilité à l'insuline en agissant comme ligands sélectifs du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes gamma (PPAR γ). Le PPAR γ est exprimé dans des tissus sensibles à l'insuline tels que le foie et le pancréas, mais est également exprimé dans l'hippocampe, le locus niger et le putamen [107]. Les thiazolidinediones possédaient également des propriétés anti-inflammatoires puissantes.

Deux médicaments de cette classe, la rosiglitazone et la pioglitazone avaient été utilisés comme agents sensibilisants à l'insuline dans le traitement du diabète non insulino-dépendant. Compte tenu du rôle de la résistance à l'insuline et de l'inflammation dans la pathogenèse de la MP, ces agents étaient étudiés comme un traitement potentiel pour cette pathologie.

Une récente étude de cohorte rétrospective impliquait plus de 160 000 patients atteints de diabète avaient révélé que l'utilisation de glitazones était associée à une réduction de 28% du taux de MP par rapport à l'utilisation d'autres médicaments antidiabétiques (IRR 0,72) [107]. La pioglitazone et la rosiglitazone avaient également démontré des effets neuroprotecteurs dans une gamme de modèles animaux de maladie de Parkinson induite par les toxiques (dont le MPTP, les LPS (lipopolysaccharide), le 6-

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

OHDA et les modèles de rotenone) [97]. Ces molécules entraînaient, dans ces cas, une amélioration des réponses comportementales et motrices.

Cependant, malgré des données précliniques prometteuses – les résultats des essais utilisaient des thiazolidinediones dans la MP chez l'homme étaient décevants. Un essai contrôlé randomisé utilisant la pioglitazone avait impliqué 210 patients atteints de maladie de Parkinson à un stade précoce, traités uniquement par des inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B). Ceux-ci recevaient soit un placebo, soit 15 mg de pioglitazone ou 45 mg de pioglitazone. Le résultat principal était une modification du Score total de l'UPDRS et n'avait pas montré de différence entre le groupe placebo et les bras de traitement après 44 semaines [98].

L'absence de traduction des effets des glitazones chez l'homme en dépit de nombreux résultats précliniques prometteurs pourrait être due à la faible pénétrance cérébrale inhérente à la pioglitazone, probablement majoritairement par une neuro-inflammation chronique et l'exposition à des cytokines pro-inflammatoires qui se manifestaient dans la MP [97].

Concernant notre étude, ce traitement n'est pas commercialisé au Maroc, et aucun de nos patients n'était sous ce traitement.

De nouveaux composés qui activaient des voies similaires, que les thiazolidinediones sont en cours de développement dans des modèles de maladie de Parkinson, et pourraient offrir une neuroprotection similaire avec des effets secondaires limités [97].

5.5. Autres thérapeutiques : en cours d'étude

Plusieurs thérapies en cours de développement agissent sur d'autres médiateurs de la voie de l'insuline. L'un de ceux-ci est celui des agonistes doubles des récepteurs GLP1 / GIP, qui ont une affinité similaire pour l'activation des récepteurs GLP1 et GIP. Le GLP1 et le GIP sont impliqués dans la promotion de la signalisation de l'insuline [108]. Ils sont tous deux capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et d'exercer des effets neuro-protecteurs [109]. Comparé aux agonistes du GLP1R simples, le double agoniste des récepteurs GLP1 / GIP a démontré avoir une meilleure efficacité pour améliorer les voies de l'insuline et produire des effets neuro-protecteurs dans les modèles de rongeurs [110], et moins d'effets secondaires [111]. Il y avait une augmentation de la tyrosine hydroxylase et une réduction de l'activation microgliale, favorisant la production de dopamine et offrant une neuro-protection aux neurones dopaminergiques [112].

Une étude avait rapporté une réduction de la neuro-inflammation dans des modèles de rongeurs MPTP après traitement avec un agoniste des récepteurs GLP1 / GIP [113]. De manière significative, dans la même étude, la sensibilité à l'insuline s'était également rétablie avec le traitement [113].

Le double agoniste des récepteurs GLP1 / GIP fait actuellement l'objet d'essais cliniques pour le traitement du DT2 et a montré des résultats prometteurs par rapport aux options de traitement existantes [114], d'autres essais cliniques sur des patients atteints de MP pourraient être poursuivis dans le future.

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

Tableau 5: Résumé des voies communes entre le DT2 et la MP et les thérapies ciblant chaque voie [94].

Voie	Mécanisme	Traitement
Agrégation amyloïde	<ul style="list-style-type: none"> -Inhibition de l'enzyme dégradant l'insuline: formation d'α synucléine. - Activation de la voie PI3K / Akt: activation de GSK3B, qui augmente l'agrégation de l'alpha synucléine 	<p>Analogue GLP1</p> <p>Metformine</p>
Activation microgliale et inflammation chronique	<p>Activation de la voie PI3K / Akt: activation du NFκB, qui provoque l'activation microgliale et l'expression de médiateurs inflammatoires.</p>	<p>Insuline</p> <p>Analogue GLP1</p> <p>Thiazolidinediones</p> <p>Metformine</p> <p>Agonistes des récepteurs GLP1 /GIP</p>
Stress oxydatif et dysfonctionnement mitochondrial	<p>Activation de la voie PI3K / Akt: activation de FOXO1, provoquant un dysfonctionnement mitochondrial et la génération de ROS.</p>	<p>Insuline</p> <p>Analogue GLP1</p> <p>metformine</p>
Plasticité synaptique altérée	<ul style="list-style-type: none"> -Activation de la voie PI3K / Akt: inhibition de mTOR, empêchant la régénération synaptique et la repousse dendritique. -Inhibition de l'expression des récepteurs NMDA et AMPA: réduction de la force synaptique et potentialisation à long terme - Inhibition de la voie MAPK: synthèse de cytokines inflammatoires 	<p>Insuline</p> <p>Analogue GLP1</p> <p>Agonistes des récepteurs GLP1 /GIP</p>

C. L'impact du diabète sur l'évolution de la maladie de Parkinson :

La déficience cognitive est un symptôme courant et dévastateur de la maladie de Parkinson (MP). Selon les études, entre 25 et 46% des patients atteints de MP à un stade précoce pouvaient présenter une déficience cognitive légère [115-116].

Le diabète sucré semble être le facteur de risque vasculaire le plus étudié dans la MP [117-118]. Il a été associé à des mécanismes de lésion neuronale et à un plus grand degré de déficience cognitive dans la MP [119], ce qui rejoint ce qu'on a bien noté dans notre échantillon où 47,5% rapportaient des troubles mnésiques.

Des études chez des patients diabétiques sans MP ou autres maladies neuro-dégénératives avaient montré que le DT2 était associé à une atrophie de l'hippocampe et du cerveau entier affectant à la fois la substance grise et la substance blanche [120-121].

La déficience cognitive est un déterminant de la mauvaise qualité de vie chez les parkinsoniens [122-123]. D'autres déterminants, incluant la sévérité de la déficience motrice, la rigidité, le dysfonctionnement autonome, les troubles du sommeil, les hallucinations, la dépression, la vision altérée des couleurs et les troubles de la marche [124-125], ces différentes manifestations ont été rapportés dans notre échantillon avec des pourcentages : 67.2% avaient des troubles dépressifs, une dysautonomie chez 11.3%, troubles anxieux, douleurs et hallucinations chez 4.8%.

Bien qu'une association entre le DT2 et les troubles cognitifs dans la MP était suggérée, les mécanismes sous-jacents restaient incertains. Dans l'étude prospective de Marissa Ong et al [115], portant sur 77 patients : 65 patients avaient MP-sans DT2 et 12 patients avaient DT2-MP tous les patients avaient un stade de Hoehn et Yahr de 1 à 2,5, sans démence préexistante et sur une durée de 36 mois et utilisant des évaluations neuropsychologiques détaillées tout au long de la durée de l'étude et une IRM structurale de haute qualité au début et à la fin de l'étude avait noté comme résultat que

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

la présence de DT2 entraîne une réduction du volume de substance grise (cortical et sous-cortical) ainsi que de la substance blanche chez les patients atteints de MP légère, que la présence de DT2 entraîne une hyper-intensité plus élevée de la substance blanche, à la fois péri-ventriculaire et sous-corticale profonde, et au cours de suivi, sur une période de 29,08 mois, les patients MP-DT2 présentaient un déclin plus important de la cognition globale par rapport aux patients MP sans DT2. Ce résultat était cohérent avec une autre étude qui comprenait 50 sujets diabétiques MP et 50 MP non diabétiques, et qui avait trouvé que les patients MP-DT2 avait un score MMSE inférieur par rapport à MP non diabétique après une période de suivi de 3 ans [126].

Les études analytiques avaient suggéré que l'insuline agissait comme un facteur de croissance avec des propriétés neurotrophiques, affectant la plasticité synaptique à long terme, qui influençait l'apprentissage et la mémoire [127-128] et que la diminution du facteur neurotrophique cérébrale était associé à des déficits cognitifs en particulier à la mémoire retardée dans le DT2 [129]. Ces résultats sont toutefois à nuancer avec le résultat de l'étude de Bohnen et al. [115].

Différentes études avaient montré que le DT2 présentait un impact négatif sur la progression de la MP cependant les limites de ces études, consistaient en le fait qu'elles avaient inclus un petit nombre de patients, elles avaient des durées de suivi relativement courtes, et qu'elles n'avaient pas étudié la corrélation de déficit cognitif par rapport au degré de déséquilibre du diabète, ni l'impact du diabète sur l'efficacité des thérapeutiques de la MP. D'autres études dans des cohortes plus importantes étudiant l'impact d'un contrôle strict et des traitements du DT2 sur l'évolution, la cognition et l'atrophie cérébrale dans la MP semble être nécessaires.

VIII. Conclusion :

Il existe actuellement la preuve de l'existence d'un lien épidémiologique fort entre la MP et le diabète de type 2, et de manière élargie avec les états d'insulino-résistance.

Ce lien épidémiologique a poussé la recherche à s'intéresser aux liens physiopathologiques possibles entre ces pathologies dans l'espoir de découvrir de nouveaux traitements capables de modifier les mécanismes cellulaires de la neuro-dégénérescence. À la lumière de ces découvertes, une hypothèse a émergé qui suggère que le dysfonctionnement mitochondrial, le stress du réticulum endoplasmique, l'inflammation et les anomalies métaboliques peuvent conduire à une insulino-résistance, au diabète et / ou à la neuro-dégénérescence. Même si d'importantes zones d'incertitude persistent, le rôle de l'insuline et de l'IGF-1 dans le cerveau et l'existence d'une insulino-résistance neuronale ont été mis en lumière.

Bien que les recherches aient permis d'ouvrir tout un champ nouveau de traitements potentiels et prometteurs pour la maladie de parkinson. Cependant il reste de nombreuses questions sans réponse sur l'effet du DT2 sur la progression de la MP.

IX. Résumé :

La neuro dégénérescence avec la perte progressive de la structure et de la fonction neuronale est le facteur causal clé des troubles neurologiques dévastateurs tel que la maladie de Parkinson (MP). De nombreuses études ont démontré un lien entre le diabète sucré et la MP.

Le but de notre travail est d'étudier la prévalence de l'association entre le DT2 et la MP, soulever les données épidémiologiques, les liens physiopathologiques, l'impact du DT 2 sur l'évolution de la MP et les perspectives thérapeutiques.

Dans ce sens, nous avons mené une étude rétrospective, descriptive, et analytique allant d'Avril 2019 à Janvier 2021, portant sur 47 patients présentant un DT2 et une MP, menée aux services : d'Endocrinologie, Diabétologie-Nutrition et le service de Neurologie du CHU Hassan II de Fès.

L'âge moyen de nos patients était de 67 ± 16.53 ans, des extrêmes [50-84 ans], avec une prédominance masculine : sexe ratio homme/ femme de 1.35.

Dans notre série, 62.6 % de nos patients avaient une hérédité diabétique, une HTA chez 29.3 , 48.5% étaient tabagiques , une dyslipidémie chez 25.5 % , 19 % étaient suivis pour une cardiopathie ; 2.5 % avaient un antécédent d'accident vasculaire cérébrale.

La durée moyenne d'évolution du diabète dans notre population était de $7 \pm 3,6$ ans avec des extrêmes [3 -20 ans], tandis que la durée d'évolution de la MP était de : 5 ± 2.8 ans avec des extrêmes [1-8 ans]. Dans notre population le diagnostic du diabète précédait celui de la MP chez 89.3% et après le diagnostic de la MP chez 10.5%.

La moyenne d'HbA1c chez nos patients était de $7.2 \pm 1.9\%$ avec des extrêmes [6,4-11%].

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

Les stades d'évolution de la MP selon classification de Hoehn et Yahr modifiée étaient représenté par: le stade 0-1.5 chez 52%, le stade 2-3 chez 37.4% et le stade 4-5 chez 10.6%.

Sur le plan thérapeutique : l'adoption des mesures hygiéno-diététiques était préconisé chez tous nos patients, 14.8 % des patients étaient sous metformine seule ,23.4% sous Metformine+ sulfonylurée ; metformine + Inhibiteur DPP /V chez 21.2%, Metformine+AGLP1 chez 4.25%; insulinothérapie+ metformine chez 25.5%, et une insulinothérapie seule chez 10.6%.

Concernant le traitement de la MP:6.3 % des cas étaient sous aucun traitement ,38.2 % sous des médicaments dopaminergiques, 46.8 % sous des agonistes dopaminergiques ,29.7% sous des anti cholinergiques, 21% des cas sous un traitement symptomatiques des autres affections associées; et 2.1% des cas avaient subi une stimulation cérébrale profonde.

Un grand nombre de données épidémiologiques a retrouvé un lien entre le DT 2 et la MP. Cette découverte a permis d'ouvrir de nouvelles perspectives de recherche pour mieux appréhender la physiopathologie de cette maladie neuro-dégénérative et ouvrir de nouvelles pistes de traitements.

Annexe :

Fiche d'exploitation :

Nom /prénom :

N° Tél :

Adresse :

IP :

Age :

Sexe : Masculin Féminin

Niveau d'éducation :

Analphabète

Eduqué : Enseignement primaire : Enseignement secondaire :

Enseignement supérieur : Enseignement professionnel :

ATCD Médicaux :

HTA dyslipidémie IDM AVC AOMI autres

ATCD chirurgicaux :

Traumatisme crânien Chirurgie cérébrale

ATCD toxiques :

Tabac Alcool Exposition aux Métaux lourds Aux pesticides

Herbicides autres :

ATCD familiaux :

Hérédité diabétique dans la famille Accidents vasculaires précoces dans la famille

Maladie de Parkinson dans la famille

Durée d'évolution du diabète :

Examen clinique et Signes fonctionnelles :

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

TA :

Le tremblement de repos la rigidité instabilité posturale la bradykinésie

des troubles cognitifs et comportementaux la dépression des douleurs

la dysautonomie l'anosmie des troubles du sommeil et de la vigilance

Indice de masse corporelle :

Maigreur Corpulence normale Surpoids Obésité

Bilan :

NFS : HB : GB : Pq :

Créatinine : Clairance de la créatinine (MDRD) :

GOT/GPT :

Bilan lipidique : CT ; TG ; HDL ; LDL

Acide urique :

25 OH vitamin D2 ; D3 :

Mg 2 :

ETT :

TDM cérébrale :

IRM cérébrale :

Equilibre du diabète évalué par :

HBa1c : cycle glycémique :

Complications du diabète :

Aigues : hypoglycémies : fréquence : gravité : légère modérée sévère

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

DAC : fréquence par an :

Chroniques :

→ micro angiopathies : Rétinopathie Maladie rénale diabétique

Neuropathie périphérique

→ macro angiopathies : Cardiopathie ischémique AOMI AVC

Education thérapeutique :

Traitement du diabète :

Mesures hygiéno diététiques : ; Activité physique :

Metformine : : Dose ; Sulfamide hypoglycémiant : Type :

Dose :

Inhibiteur DPP4 : Type : Vildagliptine Sitagliptine Linagliptine ; Dose :

Analogue GLP1 : Exenatide Dose : ; Liraglutide : Dose :

Inhibiteur SGLT2 (Empagliflozide) ; Dose :

Insuline : rapide : Humaine ; Analogue ; ; Dose : U/kg

/jr

Intermédiaire : Humain NPH ; analogue lent : Detemir Dose :

U/Kg /jr

;Glargine Dose U/kg /jr

Forme de la maladie de Parkinson

Tremblante Akinéto-rigide

Mixte

Durée d'évolution de la maladie de parkinson :

Les stades d'évolution de la maladie de Parkinson :

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

La classification de Hoehn et Yahr modifiée

Stade 0	Pas de signes parkinsoniens.
Stade 1	Atteinte unilatérale seulement Handicap fonctionnel minime ou nul
Stade 1.5	Atteinte unilatérale et axiale
Stade 2	Atteinte bilatérale sans retentissement sur l'équilibre
Stade 2.5	Maladie bilatérale bénigne avec récupération à la rétro-pulsion
Stade 3	Atteinte bilatérale, légère à modérée, avec une certaine instabilité posturale, malade autonome.
Stade 4	Handicap sévère mais possibilité de marche, perte partielle de l'autonomie.
Stade 5	Malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome.

Signes non moteurs de la maladie de Parkinson :

*Dysautonomies:

Hypotension orthostatique oui non

Constipation oui non

*Manifestations neuropsychiatriques:

Troubles du sommeil oui non

Trouble de l'humeur oui non

Dépression oui non

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

Atteinte cognitive oui non

Symptômes psychotiques oui non

*Dysphagie : oui non

*Douleur : oui non

*Fatigue : oui non

Evaluation de la maladie de Parkinson : score : MDS-UPDRS

MDS-UPRS	
Partie I : Expérience Non Motrice de la vie quotidienne (EnMVQ)	SCORE
<p><u>Partie IA</u> : comportements complexes (à compléter par l'évaluateur)</p> <p>Source principale d'information :</p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> patient <input type="checkbox"/> aidant <input type="checkbox"/> patient et aidant en proportion égale </p> <p>A lire au patient : je vais vous poser 6 questions à propos de comportements que vous pouvez avoir ou non présenté(s). Certaines questions font référence à des problèmes communs, et d'autres à des problèmes moins communs. Si vous avez des problèmes dans un de ces domaines, choisissez s'il vous plait la meilleure réponse qui décrit comment vous vous êtes senti(e) LA PLUPART DU TEMPS pendant la SEMAINE PRECEDENTE. Si vous n'êtes pas gêné(e) par un problème, vous répondez simplement NON. Je vais essayer d'être consciencieux, je peux donc être amené à vous poser des questions qui n'ont rien à voir avec vous-même.</p>	

1.1 ALTERATION COGNITIVE

Instructions à l'investigateur : Prendre en compte tous types de niveau d'altération des fonctions cognitives y compris le ralentissement cognitif, l'altération du raisonnement, la perte de mémoire, les déficits de l'attention et de l'orientation. Evaluer leur impact sur les activités de la vie quotidienne telles qu'elles sont perçues par le patient et/ou l'aidant.

Instructions aux patients [et à l'aidant] : Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes pour vous rappeler des choses, pour suivre des conversations, pour fixer votre attention, pour avoir des pensées claires ou pour trouver votre chemin dans la maison ou en ville ? (Si oui, l'examineur demande au patient ou à l'aidant de donner des détails et des approfondissements pour information).

0 : Normal : Pas d'altération cognitive.

1 : Minime : Altération appréciée par le patient ou l'aidant sans interférence concrète avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.

2 : Léger: Dysfonctionnement cognitif cliniquement évident, mais avec seulement des interférences minimales avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.

3 : Modéré : Les déficits cognitifs interfèrent mais n'empêchent pas l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.

4 : Sévère: Le dysfonctionnement cognitif empêche l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.



1.2 HALLUCINATIONS ET PSYCHOSE

Instructions à l'investigateur : Considérez à la fois les illusions (interprétations erronées destimuli réels) et les hallucinations (fausses sensations spontanées). Considérez tous les principaux domaines sensoriels (visuel, auditif, tactile, olfactif et gustatif). Déterminez la présence de sensations non formées (**par exemple : sentiment de présence ou fausses impressions de flottement**) aussi bien que des sensations formées (**pleinement développées et détaillées**). Évaluez la capacité du patient à

critiquer ses hallucinations et identifiez l'existence d'illusions et des pensées psychotiques.

0 : Normal : Pas d'hallucinations, ni de comportement psychotique.

1 : Minime : Illusions ou hallucinations non formées, mais le patient les reconnaît et les critique.

2 : Léger : Hallucinations structurées indépendantes des stimuli environnementaux. Pas de perte de sens critique à leur égard.

Instructions aux patients [et à l'aidant] : *Au cours de la semaine précédente,*

3 : Modéré : Hallucinations structurées non critiquées par le patient.

avez-vous vu, entendu, senti ou ressenti des choses qui n'existaient pas

4 : Sévère : Le patient a des idées délirantes ou paranoïaques.

réellement ?[Si oui, l'examineur demande au patient ou à l'aidant de donner des détails ou des approfondissements pour information.]



Diabète de type 2 et maladie de parkinson

1.3 HUMEUR DEPRESSIVE

Instructions à l'investigateur : Considérez la baisse d'humeur, la tristesse, la désespérance, les sentiments de vide ou la perte de plaisir. Déterminez leur présence et leur durée pendant la période de la semaine précédente et évaluez leur interférence avec l'aptitude du malade à mener sa routine quotidienne et à participer à des interactions sociales.

0 : Normal : Pas d'humeur dépressive.

1 : Minime : Episodes d'humeur dépressive ne durant pas plus d'un jour à la fois. Pas d'interférence avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.

Instructions aux patients et à l'aidant : *Au cours de la semaine précédente,*

2 : Léger : Humeur dépressive durant plusieurs jours, mais sans interférence avec vos activités et des interactions sociales normales, désespéré(e) ou incapable d'apprécier les choses. *Si oui, ce sentiment d'un jour à la fois*

? *Rendait-il difficile pour vous le fait de mener vos activités habituelles et*

4 : Sévère : Humeur dépressive empêchant l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales. *Si oui, l'examineur demande au patient ou à*

l'aidant de donner des détails et des approfondissements pour information.]

1.4 ETAT ANXIEUX

Instructions à l'investigateur : Déterminez les sensations de nervosité, de tension, d'inquiétude ou d'anxiété (incluant les attaques de panique) au cours de la semaine précédente et évaluez leur durée et les interférences avec l'aptitude du patient à mener des activités journalières routinières et à participer à des interactions sociales.

0 : Normal : Pas de sentiment d'anxiété.

1 : Minimale : Sentiments anxieux présents, mais ne durant pas plus d'un jour à la fois. Pas d'interférence avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.

Instructions aux patients et à l'aidant : *Au cours de la semaine précédente,*

2 : Léger : Sentiments anxieux persistant plus d'un jour à la fois, mais sans interférence avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales. *vous êtes-vous senti(e) nerveux, inquiet ou tendu(e) ? Si oui, ce sentiment*

durait-il plus d'1 jour à la fois. Est-ce que cela a constitué pour vous une
3 : Modéré : Sentiments anxieux interférant avec, mais n'empêchant pas, l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales. *difficulté pour suivre vos activités habituelles ou pour être avec d'autres*

personnes. [Si oui, l'examinateur demande au patient ou à l'aidant de

donner des détails et des approfondissements pour information].



1.5 APATHIE

Instructions à l'investigateur : Déterminez le niveau d'activité spontanée, d'assurance, de motivation et d'initiative, et évaluez l'impact d'une réduction de performance sur les activités quotidiennes routinières et les interactions sociales. Ici, l'investigateur devra essayer de faire la différence entre l'apathie et des symptômes similaires qui seraient mieux expliqués par la dépression.

1 : Absent : L'apathie perçue par le patient et/ou l'aidant, mais sans interférence avec les activités quotidiennes ni les interactions sociales.

2 : Léger : L'apathie interfère avec des activités et des interactions sociales isolées.

Instructions aux patients et à l'aidant : *Au cours de la semaine précédente,*

3 : Modéré : L'apathie interfère avec la plupart des activités et des interactions sociales. *vous êtes vous-même) indifférent à faire des activités ou à être avec des*

gens ? [Si oui, l'examinateur demande au patient ou à l'aidant de donner des détails et des approfondissements pour information.]



1.6 SIGNES DE SYNDROME DE DYSREGULATION DOPAMINERGIQUE

Instructions à l'investigateur : Déterminez la participation du malade à diverses activités incluant par exemple une passion atypique ou excessive du jeu (ex : casino ou billets de loterie), des pulsions ou des intérêts sexuels atypiques ou excessifs (ex : intérêt inhabituel à la pornographie, la masturbation, sollicitation exagérée vis-à-vis du partenaire), ainsi qu'à d'autres activités répétitives (ex : passe-temps favoris, démontage d'objets, tri ou rangement), ou à la prise de médicaments non prescrits sans raison clinique (ex : comportement addictif). Évaluez l'impact de tels activités/comportements anormaux sur la vie personnelle du patient et sur celle de sa famille et de ses relations sociales (incluant le besoin d'emprunter de l'argent ou d'autres difficultés financières comme le retrait de cartes bancaires, des conflits familiaux majeurs, la perte d'une partie du temps de travail, le fait de sauter des repas ou de manquer de sommeil en raison de ces activités).

Instructions aux patients et à l'aidant : *Au cours de la semaine précédente, avez-vous ressenti(e) des fortes pulsions inhabituelles que vous avez eues du mal à contrôler. ? Vous sentez-vous poussé(e) à faire ou à penser à des choses et éprouvez-vous de la difficulté à les arrêter ? [Donnez des exemples au patient tels que la passion du jeu, le nettoyage, l'utilisation de l'ordinateur, la prise de médicament supplémentaire, avoir une attitude addictive au sexe et à la nourriture, tout cela en fonction des patients].*

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

<p>0 :Normal : Pas de problème présent.</p> <p>1 : Minime: Des problèmes existent mais n'entraînent habituellement pas de difficulté pour le patient ou la famille /l'aidant.</p> <p>2 : Léger: Des problèmes existent et entraînent habituellement quelques difficultés dans la vie personnelle du patient et sa vie defamille.</p> <p>3 :Modéré: Des problèmes existent et entraînent habituellement beaucoup de difficultés dans la vie personnelle du patient et sa vie defamille.</p> <p>4 :Sévère: Des problèmes existent et empêchent l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales, ou de maintenir les standards antérieurs de sa vie personnelle et familiale.</p>	
<p>Les questions suivantes dans la partie I (Expérience Non Motrice de la Vie Quotidienne) (sommeil, somnolence diurne, douleur et autre sensation, problèmes urinaires, problèmes de constipation, sensation de tête vide au</p>	

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

lever et fatigue) se trouvent dans le Questionnaire patient avec toutes les questions de la partie II [Expériences Motrices de la Vie Quotidienne].	
---	--

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

Traitement de la maladie de parkinson :

Les médicaments dopaminergiques : Type :

Posologie :

Les agonistes dopaminergiques : Type :

Posologie :

Médicaments anti cholinergiques : Type :

Posologie :

Autres médicaments pour les troubles associés : Type :

Posologie :

La stimulation cérébrale profonde :

Contrôle de la maladie de parkinson :

Non contrôlée Contrôle satisfaisant Bien contrôlée

BIBLIOGRAPHIE

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

- [1]– Dunn L, Allen GF, Mamais A, Ling H, Li A, Duberley KE, et al. Dysregulation of glucose metabolism is an early event in sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2014 May;35(5):1111–5
- [2] –Bassil F, Fernagut P–O, Bezard E, Meissner WG. Insulin, IGF–1 and GLP–1 signaling in neurodegenerative disorders: targets for disease modification? *Prog Neurobiol*. 2014 Jul;118:1–18
- [3] – Haute autorité de santé (HAS); guide de parcours de soins , Maladie de Parkinson 2016
- [4] – Nabila Dahodwala , Andrew Siderowf et al. Screening questionnaires for parkinsonism : A systematic review. *Parkinsonism and Related Disorders*18 (2012): 216–224.
- [5] – Defebvre L., Verin M. – La Maladie de Parkinson :monographies de neurologie–Paris ;Masson 2006–220p.
- [6] –Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Fédération française de neurologie. La maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques. Conférence de consensus. 3 mars 2000, amphithéâtre Charcot – hôpital de la Pitié Salpêtrière – Paris. Texte des recommandations. Paris: ANAES; 2000.
- [7] –Haute Autorité de Santé. Maladie de Parkinson. Guide du parcours de soins. Saint–Denis La Plaine: HAS; 2014.
- [8] – Atlas du Diabète de la FID , 9 ème édition
- [9] – Diabetes care 2020 ; 43 (Suppl 1.) :S14–S31
- [10] –<https://www.memobio.fr>
- [11] –Jose A. Santiago and Judith A. Potashkin . Shared dysregulated pathways lead to

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

Parkinson's disease and diabetes Trends in Molecular Medicine March 2013, Vol. 19, No. 3

[12] – Ross, O.A. et al. Association of LRRK2 exonic variants with susceptibility to Parkinson's disease: a case-control study. Lancet Neurol. (2011) 10, 898-908

[13] –Nalls, M.A. et al. Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a metaanalysis of genome-wide association studies. Lancet (2011) 377, 641-649

[14] – Qi, L. et al. Genetic variants at 2q24 are associated with susceptibility to type 2 diabetes. Hum. Mol. Genet. (2010) 19, 2706-2715

[15] – Kooner, J.S. et al. Genome-wide association study in individuals of South Asian ancestry identifies six new type 2 diabetes susceptibility loci. Nat. Genet. (2011) 43, 984-989

[16] – Xiromerisiou, G. et al. Association between AKT1 gene and Parkinson's disease: a protective haplotype. Neurosci. Lett. 436(2008), 232- 234

[17] – Jain, D. et al. Age- and diet-dependent requirement of DJ-1 for glucose homeostasis in mice with implications for human type 2 diabetes. J. Mol. Cell Biol. (2012) 4, 221-23

[18] – Bonnard, C. et al. Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet-induced insulinresistant mice. J. Clin. Invest. (2008) 118, 789-800

[19] – Claire Henchcliffe , M Flint Beal Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. nature clinical practice NEUROLOGY november 2008 vol 4 no 11

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

- [20] – Kao S–Y. Rescue of alpha–synuclein cytotoxicity by insulin–like growth factors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Jul 31;385(3):434–8.
- [21] – Duka T, Duka V, Joyce JN, Sidhu A. Alpha–Synuclein contributes to GSK–3beta–catalyzed Tau phosphorylation in Parkinson’s disease models. *FASEB J*. 2009 Sep;23(9):2820–30.
- [22] – Wills J, Jones J, Haggerty T, Duka V, Joyce JN, Sidhu A. Elevated tauopathy and alpha–synuclein pathology in postmortem Parkinson’s disease brains with and without dementia. *Exp Neurol*. 2010 Sep;225(1):210–8. 71
- [23] – Heras–Sandoval D, Pérez–Rojas JM, Hernández–Damián J, Pedraza–Chaverri J. The role of PI3K/AKT/mTOR pathway in the modulation of autophagy and the clearance of protein aggregates in neurodegeneration. *Cell Signal*. 2014 Dec;26(12):2694–701.
- [24] –Liyang Yang , Hongyan Wang , Lijun Liu ,and Anmu Xie. The Role of Insulin/IGF–1/PI3K/Akt/GSK3 β Signaling in Parkinson's Disease Dementia , *Front Neurosci*. 2018; 12: 73.
- [25] –Ferrari, C.C. and Tarelli, R. Parkinson’s disease and systemic inflammation. *Parkinsons Dis*. 2011, 436813
- [26] –Anna L. Bartels, MD , Klaus L. Leenders, MD, PhD . Neuroinflammation in the Pathophysiology of Parkinson’s Disease: Evidence from Animal Models to Human In Vivo Studies with [11C]–PK11195 PET , *Movement Disorders*Vol. 22, No. 13, 2007, pp. 1852–1856
- [27] –Chertoff, M. et al. Neuroprotective and neurodegenerative effects of the chronic expression of tumor necrosis factor α in the nigrostriatal dopaminergic circuit of adult mice. *Exp. Neurol*. (2011) 227, 237–251

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

- [28] –Sun, X. et al. Effect of aspirin on the expression of hepatocyte NF- κ B and serum TNF- α in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *J. Korean Med. Sci.* (2011) 26, 765–770
- [29] –Kim, J.K. et al. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. *J. Clin. Invest.* (2001) 108, 437–446
- [30] –Chiu, K.C. et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and b cell dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr.* (2004) 79, 820–825
- [31] –Evatt, M.L. et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 65(2008), 1348–1352
- [32] – Kim, J.S. et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism and Parkinson's disease in Koreans. *J. Korean Med. Sci.* (2005) 20, 495–498
- [33] – Derex, L. and Trouillas, P. Reversible parkinsonism, hypophosphoremia, and hypocalcemia under vitamin D therapy. *Mov. Disord.* (1997) 12, 612–613
- [34] – Garcion, E. et al. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol. Metab.* 13(2002), 100–105
- [35] – Gill, S.S. et al. Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease. *Nat. Med.* 9, (2003) 589–595
- [36] –Zhou, W. et al. Phenylbutyrate upregulates the DJ-1 protein and protects neurons in cell culture and in animal models of Parkinson disease. *J. Biol. Chem.* (2011) 286, 14941–14951
- [37] – Wahlqvist, M.L. et al. Metformin-inclusive sulfonylurea therapy reduces the risk of Parkinson's disease occurring with type 2 diabetes in a Taiwanese population cohort. *Parkinsonism Relat. Disord.* 18, (2012) 753–758

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

- [38] – Boyd, A.E., 3rd et al. Endocrine function and glucose metabolism in patients with Parkinson's disease and their alternation by L-Dopa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1971) 33, 829–837
- [39] –Obici, S. et al. Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nat. Med.* (2002) 8, 1376–1382
- [40] –Takahashi, M. et al. Insulin receptor mRNA in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* (1996) 204, 201–204
- [41] – Levin, B.E. Glucose-regulated dopamine release from substantia nigra neurons. *Brain Res.* (2000) 874, 158–164
- [42] – Cohen, E. and Dillin, A. The insulin paradox: aging, proteotoxicity and neurodegeneration. *Nat. Rev. Neurosci.* (2008) 9, 759–767
- [43] – Mashayekhi, F. et al. Expression of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding proteins in the serum and cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *J. Clin. Neurosci.* (2010) 17, 623–627
- [44] – Godau, J. et al. Serum insulinlike growth factor 1 as possible marker for risk and early diagnosis of Parkinson disease. *Arch. Neurol.* (2011) 68, 925–931
- [45] –Corinne Lautier, Florin Grigorescu ; Maladies neurodégénératives et diabète. *Médecine/sciences* , n° 4, vol. 25, avril 2009
- [46] – Puigserver, P. et al. Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1–PGC–1a interaction. *Nature* (2003) 423, 550–555
- [47] –Koo, S.H. et al. PGC–1 promotes insulin resistance in liver through PPAR–a–dependent induction of TRB–3. *Nat. Med.* (2004) 10, 530– 534

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

- [48] –St-Pierre, J. et al. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. *Cell* (2006) 127, 397-408
- [49] –Cui, L. et al. Transcriptional repression of PGC-1a by mutant huntingtin leads to mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *Cell* (2006) 127, 59-69
- [50] –Camacho, I.E. et al. Peroxisome-proliferator-activated receptor induces a clearance mechanism for the amyloid- β peptide. *J. Neurosci.* (2004) 24, 10908-10917
- [51] –Ryan, K.K. et al. A role for central nervous system PPAR- γ in the regulation of energy balance. *Nat. Med.* (2011) 17, 623-626
- [52] –Lu, M. et al. Brain PPAR- γ promotes obesity and is required for the insulin-sensitizing effect of thiazolidinediones. *Nat. Med.* (2011) 17, 618-622
- [53] –Palanker, L. et al. *Drosophila* HNF4 regulates lipid mobilization and β -oxidation. *Cell Metab.* (2009) 9, 228-239
- [54] –Hayhurst, G.P. et al. Hepatocyte nuclear factor 4a (nuclear receptor 2A1) is essential for maintenance of hepatic gene expression and lipid homeostasis. *Mol. Cell. Biol.* (2001) 21, 1393-1403
- [55]– Harries, L.W. et al. The diabetic phenotype in HNF4A mutation carriers is moderated by the expression of HNF4A isoforms from the P1 promoter during fetal development. *Diabetes* (2008) 57, 1745-1752
- [56] –Holmkvist, J. et al. Common variants in maturity-onset diabetes of the young genes and future risk of type 2 diabetes. *Diabetes*(2008) 57, 1738-1744

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

- [57] –Berisha, S.Z. et al. Changes in whole blood gene expression in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery: a pilot study. PLoS ONE(2011) 6, e16729
- [58] –Zheng, B. et al. PGC-1a, a potential therapeutic target for early intervention in Parkinson's disease. Sci. Transl. Med. (2010) 2, 52ra73
- [59] –Van der Leij, F.R. et al. Gene expression profiling in livers of mice after acute inhibition of b-oxidation. Genomics (2007) 90, 680–689
- [60] –Rasche, A. et al. Meta-analysis approach identifies candidate genes and associated molecular networks for type-2 diabetes mellitus. BMC Genomics (2008) 9, 310
- [61] –Annicotte, J.S. et al. The CDK4-pRB-E2F1 pathway controls insulin secretion. Nat. Cell Biol. (2009) 11, 1017–1023
- [62]– Palsgaard, J. et al. Gene expression in skeletal muscle biopsies from people with type 2 diabetes and relatives: differential regulation of insulin signaling pathways. PLoS ONE (2009) 4, e6575
- [63] –Mishra, R. et al. Adipose differentiation-related protein and regulators of lipid homeostasis identified by gene expression profiling in the murine db/db diabetic kidney. Am. J. Physiol. Renal Physiol. (2004) 286, F913–F921
- [64] –Morris, J.K. et al. Neurodegeneration in an animal model of Parkinson's disease is exacerbated by a high-fat diet. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. (2010) 299, R1082–R1090
- [65] –De la Monte, S.M. et al. Ceramide-mediated insulin resistance and impairment of cognitive-motor functions. J. Alzheimers Dis. (2010) 21, 967–984

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

[66]– Tayebi, N. et al. Gaucher disease with parkinsonian manifestations: does glucocerebrosidase deficiency contribute to a vulnerability to parkinsonism? *Mol. Genet. Metab.* (2003) 79, 104–109

[67] –Scheuner, D. et al. Control of mRNA translation preserves endoplasmic reticulum function in b cells and maintains glucose homeostasis. *Nat. Med.* (2005) 11, 757–764

[68] –Russell, J.W. et al. Oxidative injury and neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurobiol. Dis.* (2008) 30, 420–429

[69] –De la Monte, S.M. et al. The liver–brain axis of alcoholmediated neurodegeneration: role of toxic lipids. *Int. J. Environ. Res. Public Health* (2009) 6, 2055–2075

[70] –Tanner, C.M. Abnormal liver enzyme–mediated metabolism in Parkinson’s disease: a second look. *Neurology* (1991) 41 (5 Suppl. 2), 89–91 discussion 92

[71] –Wojcikowski, J. and Daniel, W.A. The brain dopaminergic system as an important center regulating liver cytochrome P450 in the rat. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* (2009) 5, 631–645.

[72] – Sandyk R , la relation entre le diabète sucré et la maldie de parkinson ,*Int J .Neuroscience* 1993,69 : 125–130

[73] – Yue X, Li H, Yan H, Zhang P, Chang L, Li T Risque de maladie de Parkinson dans le diabète sucré, *médecine (Baltimore)* 95 (2016), e3549.

[74] – Abbot RD , Ross GW , With LR et al : adiposité de la quarantaine et risque future de la maladie de parkinson , *neurologie* 2002.59 :1051– 1057

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

[75] – De Pablo–Fernandez E, Goldacre R, Pakpoor J, Noyce AJ, Warner TT Association entre le diabète et la maladie de Parkinson ultérieure, *Neurology* 91, (2018) e139–142.

[76] – De Pablo–Fernandez E, Sierra–Hidalgo F, Benito–León J, Bermejo–Pareja F Association entre la maladie de Parkinson et le diabète: données de l'étude NEDICES, *Acta Neurol Scand* 136(2017), 732–736.

[77] – Lu L, Fu DL, Li HQ, Liu AJ, Li JH, Zheng GQ Diabetes and risk of Parkinson's disease: An updated meta–analysis of case–control studies, *PLoS One* 9(2014), e85781.

[78] – Heilbron K, Noyce AJ, Fontanillas P, Alipanahi B, Nalls MA, Cannon P Les phénomènes–traits de Parkinson associés à la maladie de Parkinson dans une cohorte largement phénotypée, *NPJ Parkinsons Dis* (2019) 5, 4.

[79] – Will JC, Galuska DA, Ford ES, Mokdad A, Calle EE. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2001;30:540–6

[80] – Hu G, Jousilahti P, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J Diabète de type 2 et risque de maladie de Parkinson, *Diabetes Care* 30(2007), 842–347.

[81]– Driver JA, Smith A, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T, Logroscino G Étude de cohorte prospective du diabète de type 2 et du risque de maladie de Parkinson, *Diabetes Care* 31(2008), 2003–2005.

[82] – Hu G, Jousilahti P, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J. Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care*. 2007 Apr;30(4):842–7

[83] –Body mass index, diabetes, and the risk of Parkinson's disease , Su–Min Jeong 2020

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

[84] – Palacios N, Gao X, Mccullough ML, Jacobs EJ, Patel AV, Mayo T, Schwarzschild MA, Ascherio A Obésité, diabète et risque de maladie de Parkinson, *Mov Disord* 26 (2011), 2253–2259.

[85] –Hu, G. et al. Total cholesterol and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 70, (2008) 1972–1979

[86] – Krebs, M. and Roden, M. Nutrient-induced insulin resistance in human skeletal muscle. *Curr. Med. Chem.* 11(2004), 901–908

[87] – Xu Q, Park Y, Huang X, Hollenbeck A, Blair A, Schatzkin A, Chen H Diabète et risque de maladie de Parkinson, *Diabetes Care* 34 (2011), 910–915.

[88] –Cheong julia Ly a de Pablo–Fernandez , Eduardo b, C foltynie Thomas c Noyce , Alastair J.The Association Between Type 2 Diabetes Mellitus and Parkinson’s Disease *J Parkinson Dis* 2020 ;10(3) :775–789

[89] –De la Monte SM. Insulin Resistance and Neurodegeneration : Progress Towards the development on new therapeutics for Alzheimer’s disease .*drugs*.2017 Jan ;77 (1):47–65

[90] –Beydoun MA, Beydoun HA ,Gamaldo AA, Teel A,Zonderman AB,Wang Y.Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia :systematic review and meta-analysis .*BMC Public Health* 2014 Jun 24;14:643

[91]– Squillaro T , Schettino C, Sampaolo S, Galderisis U, di Iorio G, Giordano A , et al . Adult-onset Brain tumors and neurodegeneration ;Are polyphenols protective? *J Cell physiol* .2017 Sep 8

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

- [92] – Holscher C(2014) première données cliniques sur les effets neuroprotecteurs de l'application d'insuline nasale chez les patients atteints de la maladies d'Alzheimer, *Alzheimers Dement* 10, S 33–537
- [93] –Craft S , Baker L , montine T , Minoshima S, Watson S, Claxton A, Arbuckle M et al. intranasal insulin therapy for Alzheimer Disease and Amnestic mild Déficience cognitive ,*Arch Neurol* 2012 , 69 ; 29–38.
- [94]– Julia L.Y. Cheonga, Eduardo de Pablo–Fernandezb,c, Thomas Foltyniec et al. The Association Between Type 2 Diabetes Mellitus and Parkinson's Disease , *Journal of Parkinson's Disease* (2020) DOI 10.3233/JPD–191900
- [95] – Liu W, Li Y , Jalewa J, Saunders –Wood T, Li L , Holscher C .Uroprotective effects of an oxyntomodulin analogue in the MPTP mouse model of rkinson 's disease.*Eu J pharmacol* .2015 Oct 15 ; 765:284–90.
- [96] – Aviles –Olmos I,Dickson J , Kefalopoulou Z, Djamshidian A , Kahan J, Ell P, et al. motor and cognition advantages persist 12 months after exenatide exposure in Parkinson's disease *J Parkinson Dis* .2014 ;4 (3):337–44.
- [97] – Athouda D , Maclagan K , Skene SS , Bajwa –Joseph M, Letchford D et al . Exenatide ance weekly versus placebo in parkinson's disease :a randomised , double –blind , placebo –controlled trial . *The Lancet* 2017 Aug 3
- [98] –Svenningsson P, Wirdefeldt K, Yin L, Fang F, Markaki I, Efendic S, et al. Reduced incidence of Parkinson's disease after dipeptidyl peptidase–4 inhibitors–A nationwide case–control study. *Mov Disord*. 2016 Sep;31(9):1422–3
- [99] – Abdelsalam RM, Safar MM. Neuroprotective effects of vildagliptin in rat rotenone Parkinson's disease model: role of RAGE–NFκB and Nrf2–antioxidant signaling pathways. *J Neurochem*. 2015 Jun;133(5):700–7.

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

[100] – Nassar NN, Al-Shorbagy MY, Arab HH, Abdallah DM. Saxagliptin: a novel antiparkinsonian approach. *Neuropharmacology*. 2015 Feb;89:308–17.

[101] – C. A. Fontes Ribeiro, A. M. Silva, S. D. Viana, F. C. Pereira. Sitagliptin does not protect against MPTP-induced dopaminergic striatal toxicity. In 2012.

[102] – Darsalia V, Larsson M, Lietzau G, Nathanson D, Nyström T, Klein T, et al. Gliptin-mediated neuroprotection against stroke requires chronic pretreatment and is independent of glucagon-like peptide-1 receptor. *Diabetes Obes Metab*. 2016 May;18(5):537–41.

[103] – Pérez-Revuelta BI, Hettich MM, Ciociaro A, Rotermund C, Kahle PJ, Krauss S, et al. Metformin lowers Ser-129 phosphorylated α -synuclein levels via mTOR-dependent protein phosphatase 2A activation. *Cell Death Dis*. 2014 May 8;5:e1209

[104] – Patil SP, Jain PD, Ghumatkar PJ, Tambe R, Sathaye S. Neuroprotective effect of metformin in MPTP-induced Parkinson's disease in mice. *Neuroscience*. 2014 Sep 26;277:747–54.

[105] – Khang R, Park C, Shin J-H. Dysregulation of parkin in the substantia nigra of db/db and high-fat diet mice. *Neuroscience*. 2015 May 21;294:182–92

[106] – Tayara K, Espinosa Oliva AM , Garcia Dominguez I, Ismaiel AA, Boza Serrano A, Deierborg T , machado A, Herrera AJ et al .Divergent Effects if Metformin on an Inflammatory Model of Parkinson's Disease .*Frontiers in cellular neuroscience* 2018 ; 12 : 440

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

[107] –Zolezzi JM, Santos MJ, Bastías–Candia S, Pinto C, Godoy JA, Inestrosa NC. PPARs in the central nervous system: roles in neurodegeneration and neuroinflammation. *Biol Rev.* 2017 Feb 1;n/a–n/a.

[108] –Long–Smith CM, Manning S, McClean PL, Coakley MF, O’Halloran DJ, Holscher C, O’Neill C The diabetes drug liraglutide ameliorates aberrant insulin receptor localisation and signalling in parallel with decreasing both amyloid– plaque and glial pathology in a mouse model of alzheimer’s disease. *Neuromolecular Med* (2013) 15, 102–114.

[109] – Hunter K, Ho¨lscher C Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neurosci* (2012) 13,33.

[110] – Yuan Z, Li D, Feng P, Xue G, Ji C, Li G, Ho¨lscher C A novel GLP–1/GIP dual agonist is more effective than liraglutide in reducing inflammation and enhancing GDNF release in the MPTP mouse model of Parkinson’s disease. *Eur J Pharmacol* (2017) 812, 82–90.

[111]–FinanB, MaT, OttawayN, MullerT, HabeggerK,Heppner K,KirchnerH, Holland J,Hembree J,RaverC, Lockie SH, Smiley DL, Gelfanov V, Yang B, Hofmann S, Bruemmer D,DruckerDJ, Pfluger PT, Perez–TilveD,Gidda J,Vignati L, Zhang L, Hauptman JB, Lau M, Brecheisen M, Uhles S, RibouletW, Hainaut E, SEbokova E, COnde–Knape K,Konkar A, DiMarchi RD, Tschop TH Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci Transl Med*(2013) 5, 209ra151.

[112] – Ji C, Xue GF, Lijun C, Feng P, Li D, Li L, Li G, Ho¨lscher C A novel dual GLP–1 and GIP receptor agonist is neuroprotective in the MPTP mouse model

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

of Parkinson's disease by increasing expression of BDNF. *Brain Res* (2016) 1634, 1–11.

[113] – Shi L, Zhang Z, Li L, Hölscher C A novel dual GLP-1/GIP receptor agonist alleviates cognitive decline by re-sensitizing insulin signaling in the Alzheimer icv. STZ rat model. *Behav Brain Res* (2017) 327, 65–74.

[114] – Cao L, Li D, Feng P, Li L, Xue GF, Li G, Hölscher C (2016) A novel dual GLP-1 and GIP incretin receptor agonist is neuroprotective in a mouse model of Parkinson's disease by reducing chronic inflammation in the brain. *Neuroreport* 27, 384–391.

[115]– Marissa Ong a, Heidi Foo a, Russell Jude Chander et al. Influence of diabetes mellitus on longitudinal atrophy and cognition in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 377 (2017) 122–126

[116] – P. Barone, D. Aarsland, D. Burn, et al., Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 26 (2011) 2483–2495.

[117]– E. Cereda, M. Barichella, C. Pedrolli, et al., Diabetes and risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis, *Diabetes Care* 34 (2011) 2614–2623.

[118] – E. Schernhammer, J. Hansen, K. Rugbjerg, et al., Diabetes and the risk of developing Parkinson's disease in Denmark, *Diabetes Care* 34 (2011) 1102–1108.

[119] –N.I. Bohnen, V. Kotagal,M.L. Müller, et al., Diabetesmellitus is independently associated with more severe cognitive impairment in Parkinson disease, *Parkinsonism Relat. Disord.* 20 (2014) 1394–1398.

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

[120]– K. Hayashi, S. Kurioka, T. Yamaguchi, et al., Association of cognitive dysfunction with hippocampal atrophy in elderly Japanese patients with type 2 diabetes, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 94 (2011) 180–185.

[121] –Y.D. Reijmer, E. Van Den Berg, J. de Bresser, et al., Accelerated cognitive decline in patients with type 2 diabetes: MRI correlates and risk factors, *Diabetes Metab. Rev.* 27 (2011) 195–202.

[122] – L. Kadastik–Eerme, M. Rosenthal, T. Paju, et al., Health–related quality of life in Parkinson's disease: a cross–sectional study focusing on non–motor symptoms, *Health Qual. Life Outcomes* 13 (2015) 83.

[123] – M. Rodríguez–Violante, A. Camacho–Ordoñez, A. Cervantes–Arriaga, et al., Factors associated with the quality of life of subjects with Parkinson's disease and burden on their caregivers, *Neurologia* 30 (2015) 257–263.

[124] – K. Zhu, J.J. van Hilten, J. Marinus, Predictors of dementia in Parkinson's disease, findings from a 5–year prospective study using the SCOPA–COG, *Parkinsonism Relat. Disord.* 20 (2014) 980–985.

[125] – J.B. Anang, J.F. Gagnon, J.A. Bertrand, et al., Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study, *Neurology* 83 (2014) 1253–1260.

[126] – M. Giuntini, F. Baldacci, E. Del Prete, et al., Diabetes is associated with postural and cognitive domains in Parkinson's disease. Results from a single–center study, *Parkinsonism Relat. Disord.* 20 (2014) 671–672.

Diabète de type 2 et maladie de parkinson

[127] – R.B. Mansur, D.S. Cha, H.O. Woldeyohannes, et al., Diabetes mellitus and disturbances in brain connectivity: a bidirectional relationship, *Neuro Mol. Med.* 16 (2014) 658-668.

[128] – L. Gasparini, G.K. Gouras, R.Wang, et al., Stimulation of beta-amyloid precursor protein trafficking by insulin reduces intraneuronal beta-amyloid and requires mitogen- activated protein kinase signaling, *J. Neurosci.* 21 (2001) 2561-2570.

[129] – Z. Zheng, J. Wu, R.Wang, et al., Diabetes mellitus may induce cardiovascular disease by decreasing neuroplasticity, *Funct. Neurol.* 29 (2014) 7-13.