UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2009 **THESE N° 96**

Syndromes parkinsoniens toxiques au Sud du Maroc : Étude épidémiologique, clinique, biochimique, toxicologique et histopathologique

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2010

PAR

Mr. Yassine MEBROUK

Né le 30/10/1981 à Marrakech

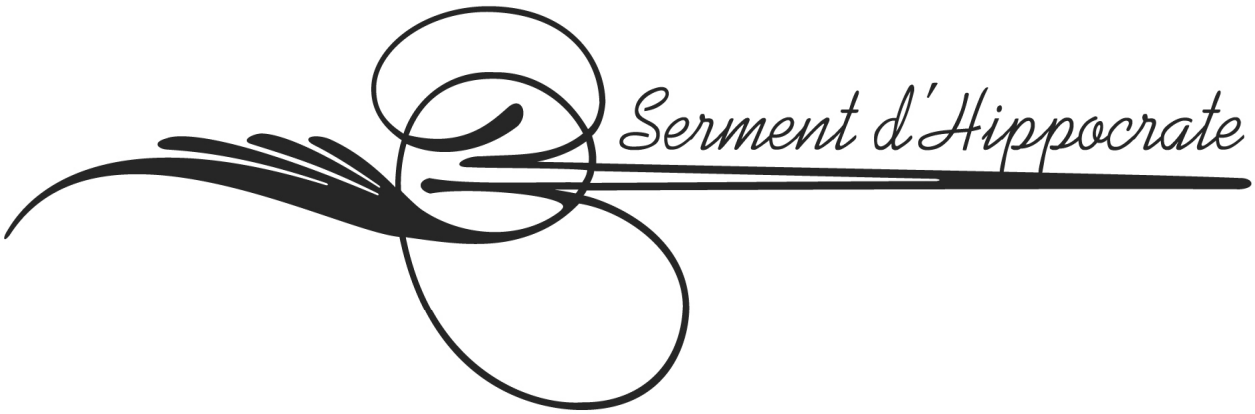
POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Syndromes parkinsoniens- Métaux lourds
Clinique – Toxicologie – Manganèse

JURY

Mr.	**S. AIT BEN ALI** Professeur de Neurochirurgie	**PRESIDENT**
Mr.	**N. KISSANI** Professeur de Neurologie	**RAPPORTEUR**
Mme.	**B. BELAABIDIA** Professeur d'Anatomie Pathologique	**JUGES**
Mme.	**L. ESSAADOUNI** Professeur agrégé de Médecine Interne	
Mr.	**H. GHANNANE** Professeur agrégé de Neurochirurgie	
Mme.	**L. CHABAA** Professeur agrégé de Biochimie	
Mr.	**A. GUENDOUZ** Professeur de Biochimie	**MEMBRES ASSOCIES**
Mr.	**A. GHANIMA** Professeur de Biologie	



Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dés sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948.

Liste
des professeurs

UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyen Honoraire : Pr. Badie-Azzamann MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice doyen : Pr. Ahmed OUSEHAL

Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ABBASSI	Hassan	Gynécologie-Obstétrique A
AIT BENALI	Said	Neurochirurgie
ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
ABOUSSAD	Abdelmounaim	Néonatologie
BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie A

EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
EL IDRISSI DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
ESSADKI	Omar	Radiologie
FIKRY	Tarik	Traumatologie- Orthopédie A
FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
KISSANI	Najib	Neurologie
KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie B
MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
SARF	Ismail	Urologie
SBIHI	Mohamed	Pédiatrie B
SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique A
TAZI	Imane	Psychiatrie

PROFESSEURS AGREGES

ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique B
AMAL	Said	Dermatologie
AIT SAB	Imane	Pédiatrie B
ASRI	Fatima	Psychiatrie
ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique A
AKHDARI	Nadia	Dermatologie
BENELKHAIAT BENOMAR	Ridouan	Chirurgie – Générale
BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
CHABAA	Laila	Biochimie
DAHAMI	Zakaria	Urologie
EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
ELFIKRI	Abdelghani	Radiologie
EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie
NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie B
LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie- Réanimation
SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie A
TAHRI JOUTEI HASSANI	Ali	Radiothérapie
YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation

PROFESSEURS ASSISTANTS

ABKARI	Imad	Traumatologie-orthopédie B
ABOU EL HASSAN	Taoufik	Anesthésie - réanimation
ABOUSSAIR	Nisrine	Génétique
ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
ADMOU	Brahim	Immunologie
AGHOUTANE	El Mouhtadi	Chirurgie – pédiatrique
AIT BENKADDOUR	Yassir	Gynécologie – Obstétrique A
AIT ESSI	Fouad	Traumatologie-orthopédie B
ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique
AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
AMRO	Lamyae	Pneumo - phtisiologie
ARSALANE	Lamiae	Microbiologie- Virologie
ATMANE	El Mehdi	Radiologie
BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
BASRAOUI	Dounia	Radiologie
BASSIR	Ahlam	Gynécologie – Obstétrique B
BENCHAMKHA	Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
BEN DRISS	Laila	Cardiologie
BENHADDOU	Rajaa	Ophtalmologie
BENJILALI	Laila	Médecine interne

BENZAROUEL	Dounia	Cardiologie
BOUCHENTOUF	Rachid	Pneumo-phtisiologie
BOUKHANNI	Lahcen	Gynécologie – Obstétrique B
BOURROUS	Mounir	Pédiatrie A
BSSIS	Mohammed Aziz	Biophysique
CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique
CHAFIK	Rachid	Traumatologie-orthopédie A
CHAIB	Ali	Cardiologie
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI	Najat	Radiologie
DIFFAA	Azeddine	Gastro - entérologie
DRAISS	Ghizlane	Pédiatrie A
DRISSI	Mohamed	Anesthésie -Réanimation
EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
EL ANSARI	Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL BARNI	Rachid	Chirurgir Générale
EL BOUCHTI	Imane	Rhumatologie
EL BOUIHI	Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOURY	Hanane	Traumatologie-orthopédie A
EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie B
EL JASTIMI	Said	Gastro-Entérologie
EL KARIMI	Saloua	Cardiologie
EL MANSOURI	Fadoua	Anatomie - pathologique

HAJJI	Ibtissam	Ophtalmologie
HAOUACH	Khalil	Hématologie biologique
HERRAG	Mohammed	Pneumo-Phtisiologie
HERRAK	Laila	Pneumo-Phtisiologie
HOCAR	Ouafa	Dermatologie
JALAL	Hicham	Radiologie
KAMILI	El ouafi el aouni	Chirurgie – pédiatrique générale
KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
KHOUCHANI	Mouna	Radiothérapie
KHOULALI IDRISSI	Khalid	Traumatologie-orthopédie
LAGHMARI	Mehdi	Neurochirurgie
LAKMICHI	Mohamed Amine	Urologie
LAOUAD	Inas	Néphrologie
MADHAR	Si Mohamed	Traumatologie-orthopédie A
MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
MAOULAININE	Fadlmrabihrabou	Pédiatrie (Néonatologie)
MOUFID	Kamal	Urologie
NARJIS	Youssef	Chirurgie générale
NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
NOURI	Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
OUALI IDRISSI	Mariem	Radiologie
QACIF	Hassan	Médecine Interne

QAMOUSS	Youssef	Anesthésie - Réanimation
RABBANI	Khalid	Chirurgie générale
SAMLANI	Zouhour	Gastro - entérologie
SORAA	Nabila	Microbiologie virologie
TASSI	Noura	Maladies Infectieuses
ZAHLANE	Mouna	Médecine interne
ZAHLANE	Kawtar	Microbiologie virologie
ZOUGAGHI	Laila	Parasitologie –Mycologie

Dédicaces

Toutes les lettres ne sauront trouver les mots qu'il faut …Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance.

Aussi, c'est tout simplement que : Je dédie cette thèse à …

A mes parents,
A mes frères et sœurs,
A ma très chère famille,
Et à toutes les personnes qui ont illuminé ma vie !

Remerciements

A notre maître : Pr. N. KISSANI chef de service de Neurologie CHU Med VI:

Vous nous avez fait un grand honneur en nous confiant ce travail. Nous sommes très touchés par votre disponibilité et par le réconfort que vous nous avez apporté lors de mon cursus d'interne de CHU et de résident actuellement ainsi que lors de l'élaboration de ce travail. Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple.
Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maître et président de thèse : Pr. S. AIT BENALI chef de service de Neurochirurgie CHU Med VI:

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et votre encadrement lors de notre passage au service dans le cadre de mon cursus d'interne de CHU. Nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail.
Veuillez trouvez ici, Professeur, l'expression de nos sincères remerciements et notre profond respect

A notre maître et juge : Pr. B. BELAABIDIA chef de service d'Anatomie - Pathologique CHU Med VI:

Vous avez accepté très spontanément de faire partie de notre jury. Et vous avez manifesté un grand intérêt à notre travail. Nous avons énormément apprécié vos enseignements et vos qualités personnelles et professionnelles.
Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profonde estime, ainsi que nos remerciements les plus sincères.

A notre maître et juge : Pr. L. EASSAADOUNI chef de service de Médecine Interne CHU Med VI:

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Vous avez fait preuve d'une grande compréhension et d'une grande disponibilité. Nous vous en sommes très reconnaissants.

Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profond respect.

A notre maître et juge : Pr. H. GHANNANE Professeur de Neurochirurgie CHU Med VI:

Vous avez accepté très spontanément de faire partie de notre jury. Et vous avez manifesté un grand intérêt à notre travail. Nous avons énormément apprécié vos enseignements et vos qualités personnelles et professionnelles.

Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profonde estime, ainsi que nos remerciements les plus sincères.

A notre maître et juge : I. CHABAA chef de service du laboratoire de Biochimie CHU Med VI:

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Nous avons énormément appréciés vos qualités professionnelles et humaines, ainsi que votre enseignement et votre encadrement.

Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements.

A notre maître et juge : Pr. A. GUENDOUZ Professeur de Biochimie Faculté des Sciences-Semlalia Marrakech:

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Vous avez fait preuve d'une grande compréhension et d'une grande disponibilité. Nous vous en sommes très reconnaissants.

Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profond respect.

A notre maître et juge : Pr. A. GHANIMA Professeur de Biologie Faculté des Sciences et Techniques:

Je tiens à remercier le Professeur GHANIMA pour avoir accepté de faire partie de faire partie de notre jury .

A tous les participants au travail :

Sans vous ce travail n'aurait pas vu le jour,
Grand merci

ABREVIATION

PT : Parkinson toxique

EPT : extrapyramidaux toxiques

PI : Parkinson idiopathique

PS : Parkinson secondaire

NGC : Noyaux gris centraux

NS : Nigrostriatale

GPI : Globus palidus interne

GPE : Globus palidus interne

NST : noyau sous thalamique

NVL : noyau ventrolatéral

NVA : Noyau ventral antérieur

Al : Alumiuim

Mn : Manganèse

CU : Cuivre

Fe : Fer

Pb : Plomb

Co : Cobalt

Plan

INTODUCTION 1
CONTEXT ET OBJECTIFS DE L'ETUDE 4
I. La Problématique est idées directrices du travail 5
1. A l'échelle internationale 5
2. A l'échelle locale 5
II. Objectifs de l'étude 6
III. Retombées du travail 7
1. Retombées scientifiques 7
2. Impact socio-économique : contexte et valorisation 7
PATIENTS ET METHODES 9
I. Schéma général de l'étude 10
II. Matériel et méthode 11
1. Population cible 11
2. Équipes impliquées dans l'étude 11
3. Tâches et activités spécifiques des participants au projet 12
4. Sites à prospectés 13
5. Collecte de données et variables étudiées 18
6. Analyse Statistique 18
RESULTATS 19
I. Données épidémiologiques et cliniques des mines prospectées 20
1. Prévalence des syndromes extrapyramidaux 20
2. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques 21
2.1. L'âge 21
2.2. Le sexe 23
2.3. La Consanguinité 23
2.4. Le Statut 24
2.5. Le nombre d'années de travail 24
2.6. L'exposition toxique présumée 25
2.7. Les différents syndromes extrapyramidaux 25
2.8. La sémiologie des syndromes parkinsoniens 26
2.9. La sémiologie des autres syndromes extrapyramidaux 26
2.10. Réponse à L-dopa 27
II. Données de l'étude comparative des quatre groupes 28
1. Données épidémiologiques et cliniques 28
1.1. L'âge 28

1.2. Le sexe 29
1.3. La Profession 30
1.4. L'exposition toxique présumée 30
1.5. La sémiologie des syndromes parkinsoniens 31
2. Étude Biochimique 32
III. Etude Histo-pathologique 35
DISCUSSION 36
I. Sémiologie et étiopathogénie des syndromes extrapyramidaux 37
1. Syndrome Parkinsonien 37
1.1. Le tremblement de repos 38
1.2. L'akinésie 38
1.3. L'hypertonie (ou rigidité) extrapyramidale 38
2. Mouvements anormaux 39
2.1. Le mouvement choréique 39
2.2. Le mouvement athétosique 39
2.3. Le mouvement ballique 39
3. Étiopathogénie des syndromes parkinsoniens 40
II. La pathologie neurologique d'origine toxique 42
1. La toxicochimie 42
2. Cibles des neurotoxiques 44
3. Nature des toxiques 45
4. Conditions d'exposition et conséquences 46
5. Recherche d'imputabilité d'un toxique dans la genèse de la pathologie neurologique 46
III. Contamination environnementale en métaux lourds au Sud du Maroc 47
1. Le secteur minier au Maroc 47
2. La contamination environnementale par les exploitations minières au Sud du Maroc 49
IV. Les études épidémiologiques sur l'hypothèse toxique des syndromes extrapyramidaux 51
1. Historique 51
2. Les études épidémiologiques sur l'hypothèse toxique de la maladie de Parkinson 52
V. Le parkinson toxique 65
1. Syndromes parkinsoniens au manganèse 65
2. Syndromes parkinsoniens aux organophosphorés 72

3. Syndromes parkinsoniens au plomb 73
4. Syndrome parkinsonien à l'aluminium 74
5. Syndromes parkinsoniens au disulfure de carbone 75
6. Syndromes parkinsoniens au méthanol 75
7. Syndromes parkinsoniens au cyanure 76
8. Syndromes parkinsoniens au Monoxyde de carbone 76
CONCLUSION 77
RESUME 80
ANNEXES 84
BIBLIOGRAPHIE 97

Introduction

Les syndromes parkinsoniens sont, après les syndromes démentiels, le mode d'expression le plus fréquent des affections neurodégénératives. C'est pour la maladie de Parkinson, première cause des syndromes parkinsoniens, que sont disponibles les données épidémiologiques les plus détaillées. La prévalence de la maladie de Parkinson dans les pays occidentaux est estimée entre 100 et 200 cas pour 100 000 habitants (1,2 ,3), au Maroc, nous ne disposons pas de statistiques précises (4). Cette maladie provoque des dysfonctions motrices tels une hypertonie, un tremblement de repos, une bradykinésie et de troubles caractéristiques de la posture et de la marche, auxquelles s'ajoutent d'autres symptômes tels que des douleurs intermittentes et une dépression (5 ,6 ,7 ,8). Du fait de l'handicap occasionné, Il en résulte un bouleversement de la vie des personnes atteintes de même que de celle de leurs proches (9 ,10). Beaucoup de recherches se font dans l'espoir de découvrir un traitement qui guérira la maladie. Toutefois, jusqu'à présent, le traitement s'est limité à atténuer les symptômes et cela, pour un temps limité (11 ,12 ,13). D'autres chercheurs s'affairent quant à eux à élucider l'étiologie de la maladie. Bien que quelques personnes en aient hérité, aucune cause n'est spécifiquement identifiée dans la majorité des cas (14 ,15 ,16). Plusieurs études avancent l'hypothèse d'un rôle joué par des toxiques environnementaux, mais les résultats n'ont pas fourni suffisamment d'arguments pour prouver leur existence, et leur pathogenèse (17 ,18 ,19 ,20 ,21 , 22 , 23 , 24). Par conséquent, les investigations se poursuivent dans plusieurs pays pour appuyer cette hypothèse. En Afrique, et au Maroc très peu d'études épidémiologiques ou toxicologiques ont été effectuées sur le sujet jusqu'à maintenant. L'unique étude réalisée au Maroc, a eu lieu en 1955 par Rodier, démontré chez des mineurs du Sud Marocain une intoxication manganique avec un tableau clinique dominé par la symptomatologie extrapyramidale (4).

La connaissance des impacts des conditions environnementales toxiques, y compris dans l'environnement professionnel, sur la santé humaine nécessite de mobiliser les sciences bio-médicales, microbiologie moléculaire, biologie cellulaire et moléculaire, physiologie, toxicologie et épidémiologie. L'interdisciplinarité doit être renforcée entre les spécialistes, les épidémiologistes, les métrologistes des pollutions et des expositions, les cliniciens et les expérimentateurs), les politiciens et les décideurs (25 ,26 ,27 ,28). L'enjeu scientifique majeur

est de cerner les interactions des facteurs toxiques avec les autres déterminants de la santé, qu'ils soient comportementaux, sociaux ou génétiques.

La présente étude propose de réaliser une étude épidémiologique, clinique, biochimique, toxicologique et histopathologique chez des sujets montrant des signes de parkinsonisme. L'objectif principal de ce travail est d'affirmer l'existence des syndromes parkinsoniens toxiques au Sud du Maroc. Une approche analytique basée sur le dosage des métaux lourds incriminés dans la genèse de la maladie sera faite aussi bien sur les échantillons biologiques (sang, urine, cheveux…) prélevés chez des sujets malades que sur des échantillons prélevés sur les sites d'exposition (sol, eau, plantes..). La confirmation des résultats sera effectuée par l'intermédiaire d'une expérimentation animale. Une étude histologique combinée à une étude biochimique permettront de vérifier chez le modèle animal, la nature des disfonctionnements (cytologique et/ou biochimique) occasionnés l'exposition à différents toxiques. L'analyse de tous les résultats recueillis permettra de dégager un certain nombre de conclusions et de recommandations afin de prévenir l'apparition de ces affections chez les populations à haut risque.

L'originalité et la pertinence de ce travail résident dans le fait de pouvoir identifier et prouver par des corrélations cliniques et des dosages biochimiques, l'existence des certains syndromes parkinsoniens toxiques au Sud du Maroc jusqu'à présent rapportées dans la littérature médicale internationale par des observations le plus souvent de type descriptive. Nous essayons, par ce travail, de contribuer à une meilleure compréhension de la physiopathologie des principaux Syndromes parkinsons toxiques, tout en focalisant sur le Manganèse (Mn) car il semble le plus observé au sud marocain.

Ce travail a été initié au sein de l'équipe de Neurologie universitaire du CHU Mohamed.VI de Marrakech et poursuivi dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe de Biochimie et de Biologie de la Faculté des sciences techniques de Marrakech. Ce travail de recherche a été financé par une bourse de recherche : Projet PROTARS (annexe 1).

Contexte et objectifs de l'étude

I. LA PROBLEMATIQUE ET LES IDEES DIRECTRICES DU TRAVAIL:

1. A l'échelle internationale :

Certaines études épidémiologiques se sont penchées sur l'occurrence des syndromes parkinsoniens chez certains groupes de travailleurs. Une fréquence plus élevée a été notée chez les charpentiers-menuisiers, les nettoyeurs, les personnes travaillant régulièrement avec les métaux lourds et les soudeurs (29 ,30 ,31 ,32 ,33 ,34). Certaines activités ont été reliées à un risque accru de développer la maladie de Parkinson, comme le fait de résider en milieu rural, consommer de l'eau de puits ou travailler dans le domaine agriculture (35 ,36). De façon plus large, les personnes pratiquant régulièrement le jardinage auraient aussi un risque plus élevé (29). Alors que la MPI affecte des classes d'âge avancées (65 ans), les SPT, qui ne sont pas rares, touchent et handicapent une classe d'âge relativement jeune (40 ans) et la dopathérapie demeure inefficace (37 ,38 ,39). Les principales expositions rapportées sont essentiellement l'intoxication chronique par le Mn (40), et d'autres substances dont le Cu, Zn, Pb, Hg, Fe (41 ,42 ,43).

2. A l'échelle locale :

Les constatations hospitalières et de consultations au service de neurologie de l'hôpital El Razi ont montré que les syndromes extrapyramidaux [maladie de Parkinson idiopathique (MPI) et syndromes extrapyramidaux toxiques (SPT) ou autres] sont fréquents dans la ville de Marrakech et sa région.

Au Maroc, au sud et notamment dans la région du Marrakech et de Ouarzazate, il existe de nombreuses mines de manganèse et de cuivre, Plomb et Zinc, …etc. Certaines de ces mines sont exploitées par des sociétés et d'autres sont abandonnées (44 ,45). Des travaux antérieurs montrent une forte pollution des sols et des plantes se trouvant au voisinage de ces sites métallifères (44 ,45). L'unique étude réalisée au Maroc par Rodier en 1955 rapporte chez des

mineurs du sud marocain, une intoxication manganique avec un tableau clinique dominé par la symptomatologie extrapyramidale (4).

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

- Confirmer la présence des syndromes extrapyramidaux toxiques (métaux lourds) et apprécier leur fréquence au sein de tous les syndromes extrapyramidaux rencontrés dans le sud Marocain.
- Déterminer les facteurs d'exposition chez les patients afin d'établir une cartographie des zones contaminées par les mines avoisinantes par des tests chimiques et microbiologiques.
- Rassembler et analyser les différents aspects sémiologiques de la MPI ainsi que des SPT du sud Marocain et les comparer par rapport aux autres syndromes extrapyramidaux du reste du Maroc, et ceux rapportés par la littérature.
- Etudier les profils sémiologiques, évolutifs et pronostiques des MPI et des autres syndromes extrapyramidaux toxiques.
- Apporter par le biais d'études analytiques précises (dosage des métaux lourds, histologique et biochimique) des confirmations scientifiques quant à l'implication des métaux lourds dans l'induction des SPT
- Evaluer sur le modèle animal l'étendue des lésions au niveau des noyaux gris centraux et les dysfonctionnements métaboliques impliqués dans la biosynthèse de la dopamine.

III. RETOMBEES DE L'ETUDE :

1. Impacts et retombées scientifiques

- Cette étude permettra de confirmer la présence des syndromes extrapyramidaux toxiques et d'apprécier leur fréquence parmi de tous les syndromes extrapyramidaux rencontrés dans le sud Marocain.
- Les analyses des échantillons biologiques permettront de confirmer quant aux liens supposés entre l'intoxication par les métaux lourds et l'apparition de syndromes extrapyramidaux.
- Les analyses des échantillons (eau, sol, végétaux…) prélevés dans les sites d'habitation ou de travail des patients permettront de déterminer les facteurs favorisant cette contamination. La cartographie des zones à haut risque, contaminées par les métaux lourds, pourra ainsi être établie par des tests chimiques et microbiologiques.
- La combinaison des études, épidémiologique, clinique et toxicologique aux résultats des dosages des métaux lourds, permettra de rendre compte de l'incidence réelle de telles intoxications par les métaux lourds sur l'apparition de maladie à symptomatologie extrapyramidale. Il en découlera des mesures préventives destinées à toute population à risque.

2. Impact socio-économique : contexte et valorisation

- Déterminer les régions à haute prévalence des syndromes extrapyramidaux toxiques, afin d'entreprendre par l'intermédiaire des autorités compétentes des mesures visant à traiter et/ou à éviter les eaux, les aliments et l'atmosphère contaminés.
- Mettre au point et développer les outils microbiologiques et chimiques pour évaluer les risques écotoxicologiques dus à la contamination par les métaux lourds.

- Permettre un diagnostic précoce de tous les syndromes extrapyramidaux toxiques, seul garant d'un bon pronostic vu le caractère irréversible des lésions prises en charge tardivement.
- Permettre à la lumière de cette étude de planifier des programmes d'information et de sensibilisation de la population exposée essentiellement en milieu rural, afin de prévenir l'apparition de nouveaux cas.

Patients et méthodes

I. SCHEMA GENERAL DE L'ETUDE :

Cette étude a comporté 3 étapes (Figure 1) et s'est déroulée à différents endroits choisis en fonction des données épidémiologiques et cliniques ainsi que de la cartographie des mines présentes dans la région de Marrakech et de Ouarzazate. Elle a consisté en :

Figure 1 : Schéma général de l'étude.

Etape 1

Etude épidémiologique et clinique :

- ✓ Ouvriers et personnel des mines ciblées ;
- ✓ Habitants limitrophes des mines ;
- ✓ Examen clinique ;
- ✓ Remplissage du questionnaire de l'étude ;

Etape 2

Etude biochimique et toxicologique ; comparative de 4 groupes :

Recherche des métaux lourds (Mn, Fer, Cu, Pb….) dans des échantillons biologiques (sang, urines et cheveux) ainsi qu'au niveau des prélèvements (eau, sol, végétaux) prélevés sur les lieux d'origine des personnes contaminées.

Etape 3

Etude histopathologique :

Etude histologique chez l'animal de laboratoire exposé en chronique aux différents métaux.

II. MATERIEL ET METHODES:

1. Population cible :

Cette enquête s'est déroulée à différents endroits choisis en fonction des données épidémiologiques, cliniques et de la cartographie des mines présentes dans la région de Marrakech et de Ouarzazate. Elle s'est intéressée aux employés et riverains des exploitations minières. Le groupe contrôle ainsi que les sujets non exposés et malades sont recrutés à la consultation de Neurologie de l'hôpital Ibn Tofail (CHU de Marrakech). Des informations relatives à l'identité, au mode de vie, aux facteurs d'exposition, aux signes fonctionnels et aux données de l'examen neurologique ….etc. ont été recueillies à l'aide d'une fiche préétablie (Annexe 2).

2.Équipes impliquées dans l'étude :

- **Equipe focale du projet du service de neurologie du CHU de Marrakech** :
  - Pr. Kissani Najib ;
  - Pr. Louhab Nissrine ;
  - Dr. Adali Nawal ;
  - Dr. Jaafari Hind ;
  - Dr. Mebrouk Yassine.
- **Equipes partenaires nationales** :
  - De la Faculté de sciences et techniques de Marrakech (Microbiologie-Toxicologie) ;
  - Les neurologues libéraux de Marrakech.
- **Equipes partenaires étrangères** : Pr. GL Morel et Dr. C Schwartz, Laboratoire NRA- Sols et environnement ; ENSAIA-INPL. Nancy (France).

3. Les tâches et activités spécifiques des participants au projet :

Les équipes du projet avaient des taches précises (Tableau 1).

Tableau 1: Taches et activités des participants.

Equipe partenaire	Tâches et activités des participants
Equipe 1 (Equipe focale) et Equipe 2	- Triage en consultation et en hospitalisation des sujets porteurs de syndromes extrapyramidaux en neurologie, en pédiatrie, en psychiatrie et en Neurochirurgie ; - Constitution des différents groupes (G1, G2, G3 et G4) ; - Remplissage du questionnaire pour chaque personne ; - Prélèvements de sang, urine, cheveux…ont été effectués en vue de rechercher les métaux lourds (Mn, Cu, Fe, Hg et Pb) chez les différents sujets des trois groupes ; - Cartographier les différents foyers contaminés (habitat, milieux professionnel…etc) à partir des syndromes extrapyramidaux toxiques prouvés par les dosages biochimiques.
Equipe 3	- Dosage des métaux lourds dans les échantillons biologiques prélevés chez les sujets (des 4 groupes). - Prélèvement et dosages d'échantillons (eau, sol, végétaux) prélevés sur les lieux d'origine des personnes contaminées.
Equipe 4	- Etude anatomo-pathologique chez le modèle animal : Recherche et suivi de la mise en place des lésions du tissu nerveux sous l'effet des métaux lourds. - Identification des régions cérébrales atteintes par les lésions et évaluation de leur étendue en fonction de la durée d'exposition et de la dose reçue. - Dosage de la dopamine au niveau des NGC et des enzymes de son métabolisme.

4. Sites à prospectés

Au Maroc, au sud et notamment dans la région de Marrakech et de Ouarzazate, Il existe de nombreux sites miniers qui génèrent des quantités importantes de contaminants et pourraient avoir des impacts négatifs sur l'environnement : pollution des sols, de l'eau, destruction ou perturbation d'habitats naturels, impact visuel sur le paysage, effets sur le niveau des nappes phréatiques (44 , 45 ,46) (Figure 2). Des travaux antérieurs montrent une forte pollution des sols et des plantes se trouvant au voisinage de ces sites métallifères (44 ,45). Notre étude a concerné 2 sites miniers : La mine d'Imini et celle de Bou Azzer ; 2 autres sont en cours d'étude (Kettara et Bou Madine).

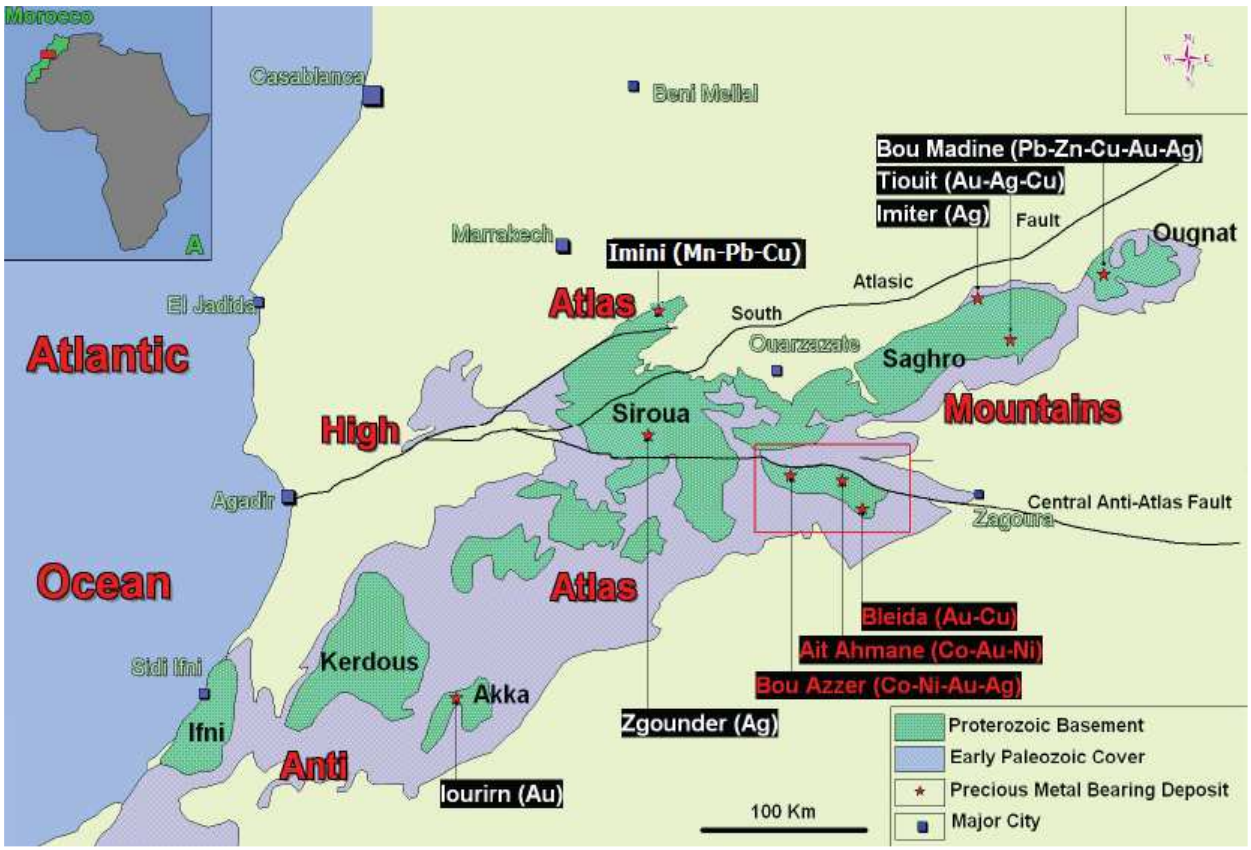


Figure 2 : Répartition des mines particulièrement implantées au sud du Maroc.

4.1. Mine d'Imini

Prospectée, en date du 17 et 18 septembre 2005. Elle est située dans le domaine de l'Anti-Atlas, à proximité du sud de l'Atlas, sur la route de Marrakech à Ouarzazate (Figure 2) (Photos 1 ,2), et constitue le plus important gisement marocain de manganèse avec une production totale cumulée de la mine depuis son ouverture en 1938 de près de 7 millions de tonnes d'un minerai marchand à 72 % ou plus de MnO2. Sa situation géologique la place à l'ouest du bassin Crétacé de Ouarzazate. La minéralisation stratiforme d'oxydes et d'hydroxydes de manganèse est constituée de deux couches localisées à la base d'une formation dolomitique sableuse du Crétacé inférieur et entre des formations gréseuses (matériaux gréso-argileux de couleur rouge). La minéralisation est associée à des faciès détritiques dans la dolomie. A la faveur des oueds ou de bombements récents du socle, la minéralisation est visible aux affleurements, mais de faible importance comparée à l'extension du gisement en profondeur qui dépasse souvent 100 mètres sous un recouvrement de Crétacé et d'Eocène. L'association minéralogique comprend pyrolusite, hollandite, cryptomélane, coronadite, wads (argiles manganésifères), goethite et limonite. Parmi les impuretés, le plomb est le plus abondant et sa teneur peut localement dépasser 2 %. Le cuivre est associé à la pyrulosite à une teneur de 0,3 %. Le fer, localement assez abondant ne dépasse guère cependant 1 % dans les minerais marchands. Des teneurs appréciables de phosphore sont associées aux zones ferrugineuses. Le cobalt, le nickel et l'arsenic ne sont présents qu'à l'état de traces (47 ,48).

Photo 1: la mine de Mn, d'Imini dans la région de Ouarzazate, en pleine zone d'habitation rurale.

Photo 2: Signes de contamination évidents de la flore au pourtour de la mine d'Imini.

4.2. La Mine de Bou Azzer

Prospectée, en date du 12, 13 et 14 janvier 2007. Le site minier de Bou Azzer est situé au Sud-Est de Ouarzazate (Figure 2) (Photos 3 ,4). Les métaux exploités sont essentiellement le Cobalt et le Nickel. Les minéralisations cobaltifères se présentent sous la forme de filons ou d'amas de dimensions variables, associés aux bordures de massifs de serpentines précambriennes (47 ,48).

Photo 3: la mine de Bou Azzer dans la région de Ouarzazate.

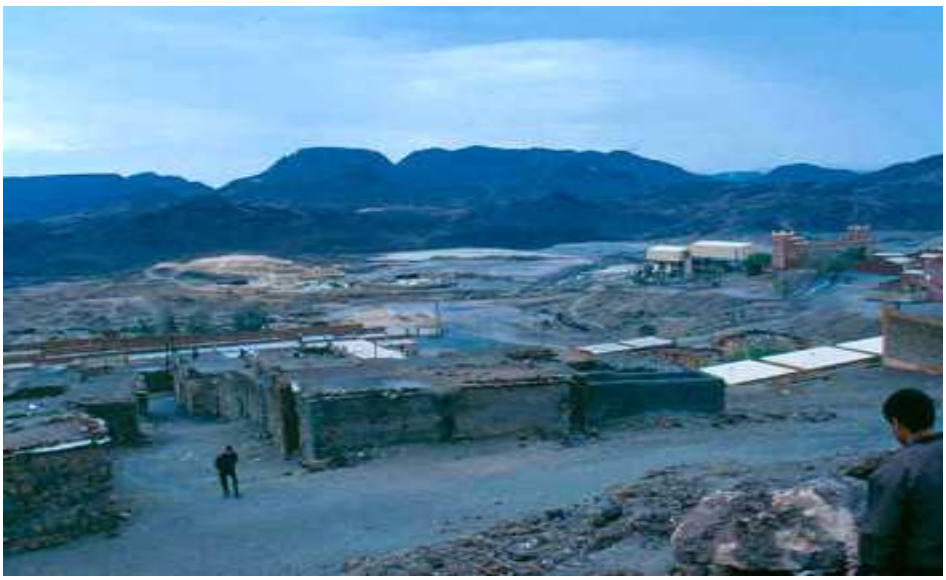


Photo 4: La mine de Bou Azzer, Habitations à proximité des mines.

4.3. LA Mine de Kettara

Le site minier Kettara est situé au cœur du village de Kettara localisé à 30 Km au Nord-ouest de Marrakech sur la route de Marrakech-Safi (Figure 2) (Photo 5). C'est une commune rurale entourée de vastes champs de sols arables qui sont utilisés pour l'élevage de bétail.

Les travaux effectués sur le gisement de Kettara remontent aux années 1930. En 1965, les travaux d'exploitation ont été commencés par la société d'exploitation de pyrrhotite de Kettara (SYPEK). En 1981, les travaux ont été arrêtés à cause de plusieurs problèmes d'exploitation. Depuis juin 1982, les déchets de cette mine étaient déposés sur une large surface traversée par deux cours d'eau caractérisés par un écoulement saisonnier durant les périodes pluviales. Les deux cours d'eau reçoivent les eaux de pluie de cette zone et traversent le village. Ces eaux peuvent être chargées en métaux durant leur contact avec les déchets, ce qui présente un grand risque de contamination des végétaux, des sols et de la nappe phréatique (46 ,47 ,48).

Photo 5 : Eaux de ruissellement à la mine de Kettara.

5. Collecte de données et variables étudiées

Le recueil des données épidémiologiques, cliniques et étiopathologiques a été réalisé à l'issu d'un interrogatoire et d'un examen clinique bien précis.

Les données ont été analysées selon une fiche d'exploitation préétablie (annexe 2) qui comporte des :

- Données épidémiologiques : âge, sexe, latéralité, la profession, le nombre d'années de travail ;
- Données cliniques : diagnostic positif des différents syndromes parkinsoniens ;
- Données thérapeutiques et évolutives: la réponse à la L.dopa.

L'échantillonnage du sang, urine et cheveux des sujets inclus a été effectué au niveau des sites visités ainsi qu'au niveau du Service de Neurologie du CHU de Marrakech.

6. Analyse Statistique

Les analyses statistiques a consisté dans un premier temps à décrire les variables socio-démographiques, cliniques et évolutives des patients afin de déterminer la prévalence des syndromes extrapyramidaux toxiques. Dans un deuxième temps, des analyses comparatives ont été effectuées entre les trois groupes. Les comparaisons vont être effectuées par le test de Chi2 pour les variables qualitatives, et par analyse de la variance pour les variables quantitatives.

Résultats

I.DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES DES MINES PROSPECTEES

1. Prévalence des syndromes extrapyramidaux

L'étude sur le terrain a été faite au cours de 2 sorties :

- **La Mine d'Imini** : Prospectée, en date du 17 et 18 septembre 2005.
- **La Mine de Bou Azzer** : 12 , 13 et 14 janvier 2007.

Les employés et les riverains de ces 2 mines ont été examinés. Les 2 autres mines (Kettara et Bou Madine) seront exploitées prochainement. Deux cents trente huit cas ont été étudiés La prévalence des différents syndromes parkinsoniens au niveau des 2 sites prospectés est récapitulée dans le tableau 2 :

Tableau 2 : Prévalence des différents syndromes parkinsoniens dans la population des 2 mines prospectées.

	Mine d'Imini	Mine de Bou Azzer
Population général (employés et riverains)	5711	1527
Cas étudiés	192	46
Syndromes extrapyramidaux	17 (8,8 %)	6 (7,5 %)
➢ **Syndromes parkinsoniens**	11 (5,7 %)	2 (4,5 %)
➢ **Autres syndromes extrapyramidaux**	6 (3,1 %)	4 (3 %)

On note que prévalence des syndromes extrapyramidaux est presque identique (8,8 et 7,5 %) au niveau des 2 mines.

2. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques

Les caractéristiques sociodémographiques des sujets étudiés au niveau des 2 sites prospectés présentant des syndromes extrapyramidaux sont comme suit :

2.1. L'âge

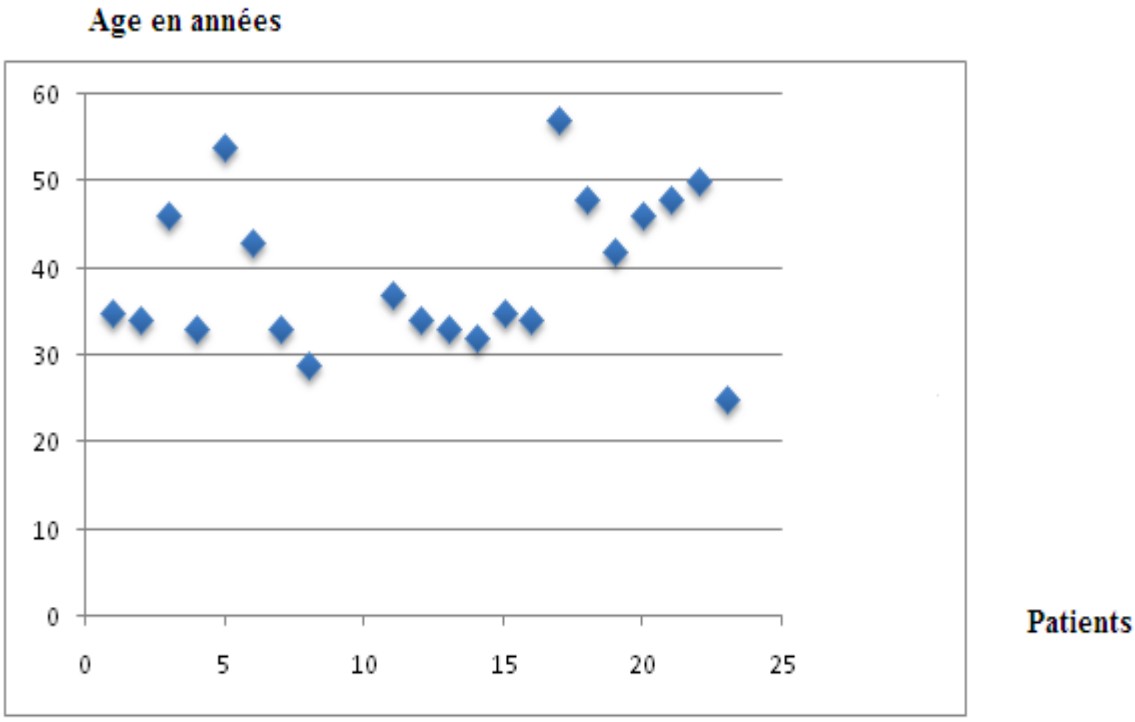


Figure 3 : Répartition des sujets selon l'âge (n=23**).**

L'âge moyen des sujets atteints est compris entre 35 et 39 ans (toute atteinte extrapyramidale confondue) avec des âges extrêmes allant de 25 ans à 57 ans.

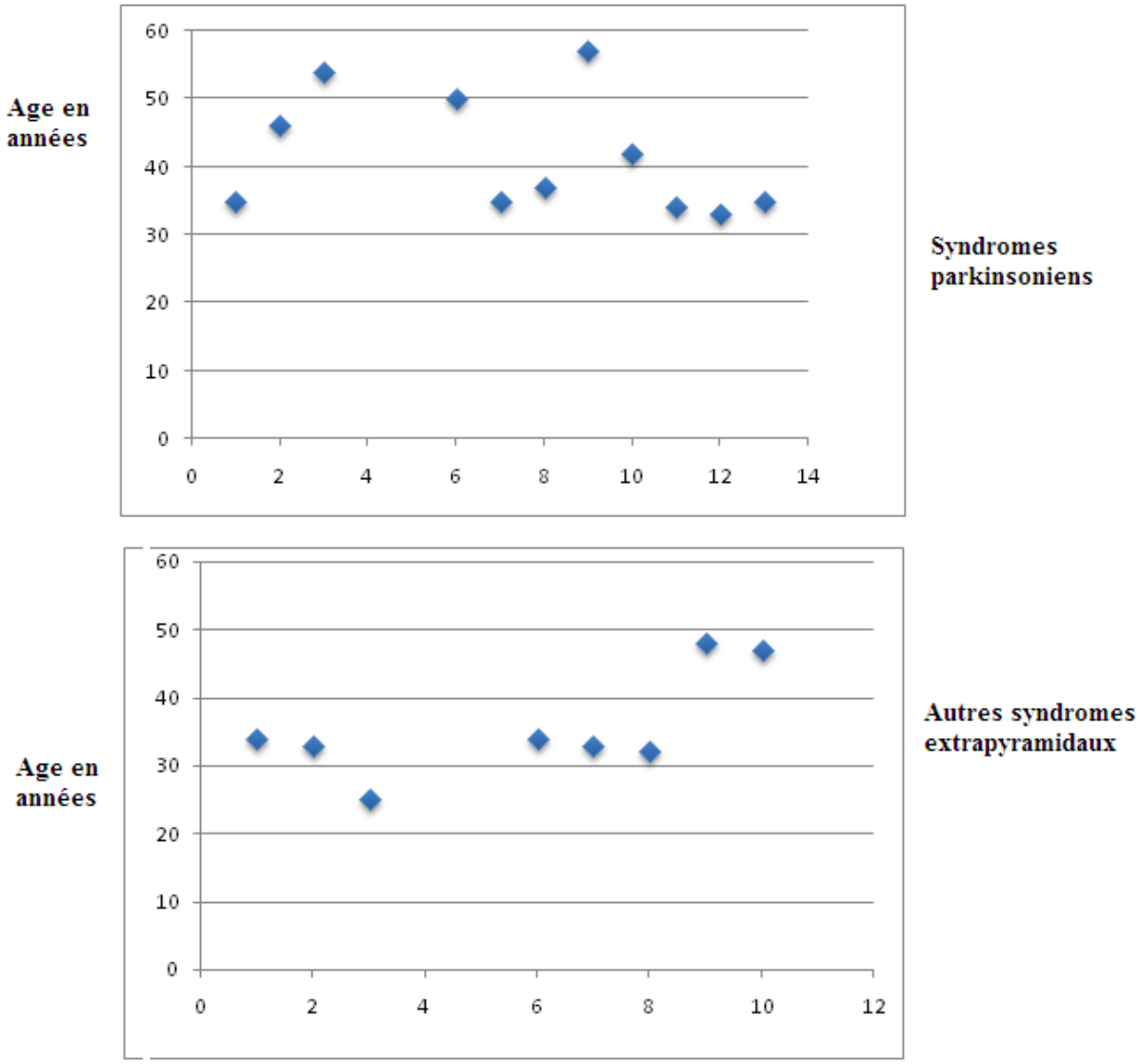


Figure 4: Répartition des sujets selon l'âge et selon le type du syndrome extrapyramidal (n=23).

Chez les sujets présentant un syndrome parkinsonien, l'âge moyen est de 39 ans, avec des extrêmes d'âge allant de 33 à 57 ans.

Chez les sujets présentant les autres syndromes parkinsoniens, l'âge moyen est de 37 ans, avec des extrêmes d'âge allant de 25 à 48 ans.

2.2. Le sexe

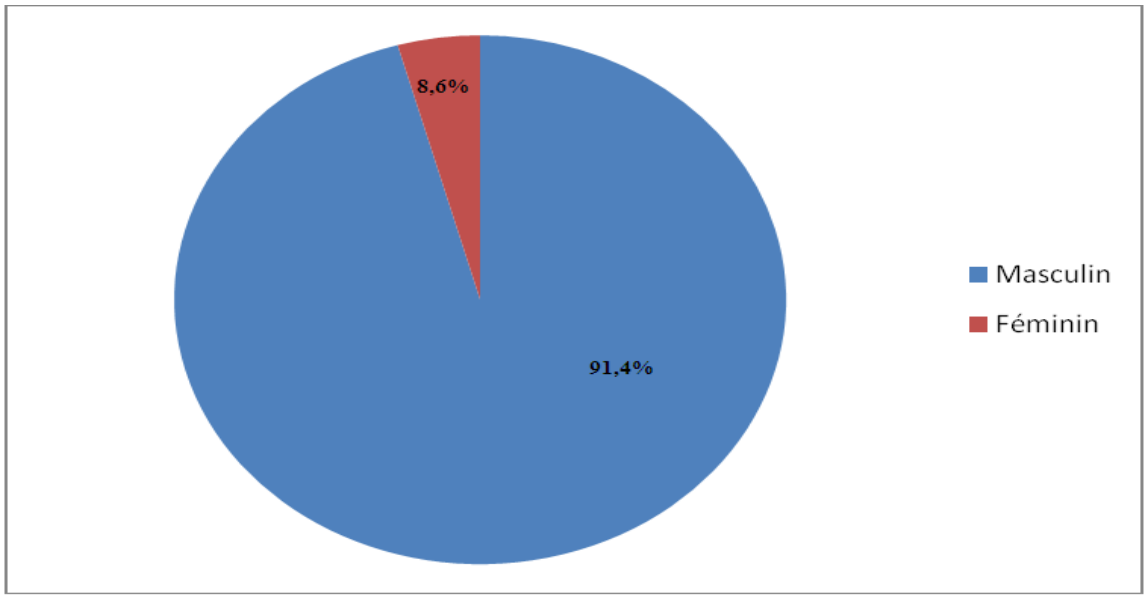


Figure 5 : Répartition des sujets selon le sexe (n=23).

Quatre vingt douze pour cent des sujets atteints sont de sexe masculin. Les 2 femmes touchées sont retrouvées parmi les habitants limitrophes des mines prospectées.

2.3. La Consanguinité

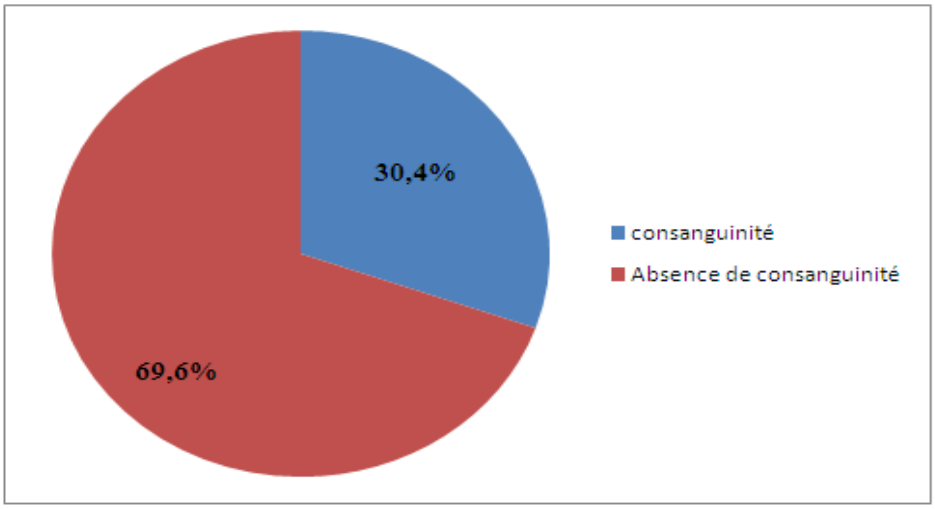


Figure 6: Répartition des sujets selon la consanguinité (n=23).

La consanguinité parmi la population étudiée est égale à 30,4%.

2.5. Le Statut

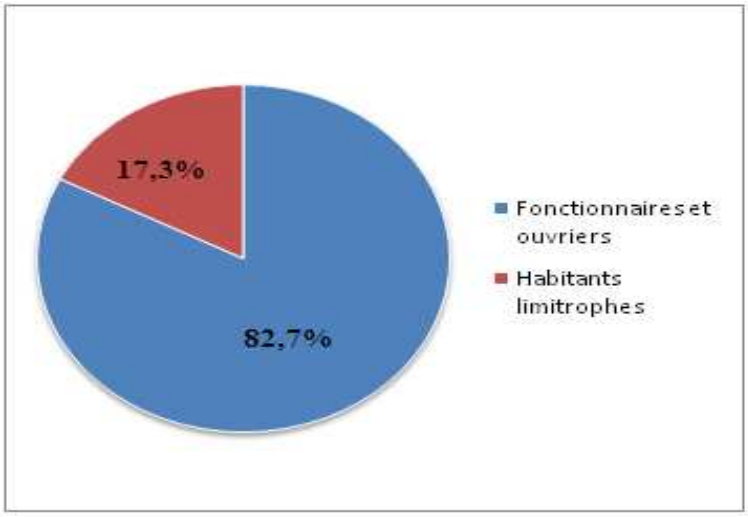


Figure 7: Répartition des sujets selon le statut (n=23)

La majorité des cas retrouvés sont des mineurs (82,7%). Le corps administratif est touché également avec une prévalence de 2,1%.

2.6. Le nombre d'années de travail

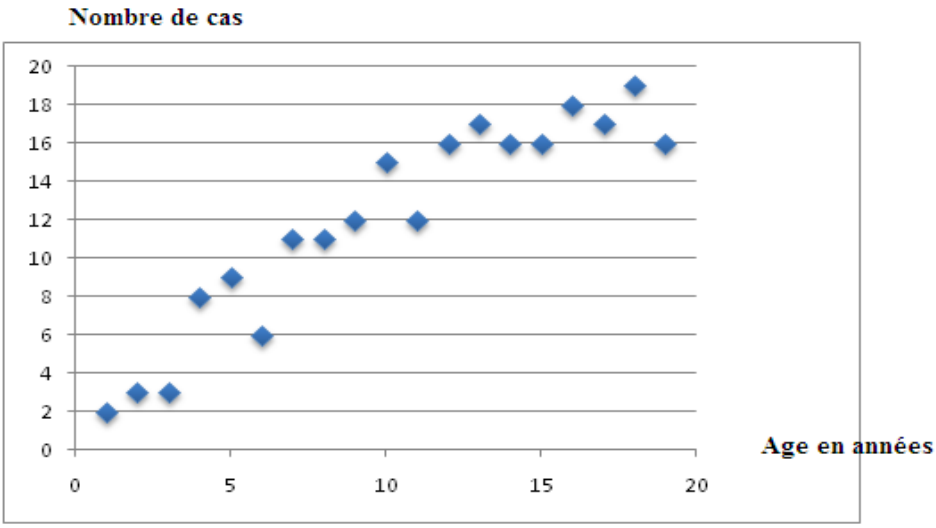


Figure 8: Répartition des sujets selon le nombre d'années de travail (n=19)

Plus de 50% des sujets atteints ont au moins 5 ans d'exercice.

2.7. L'exposition toxique présumée

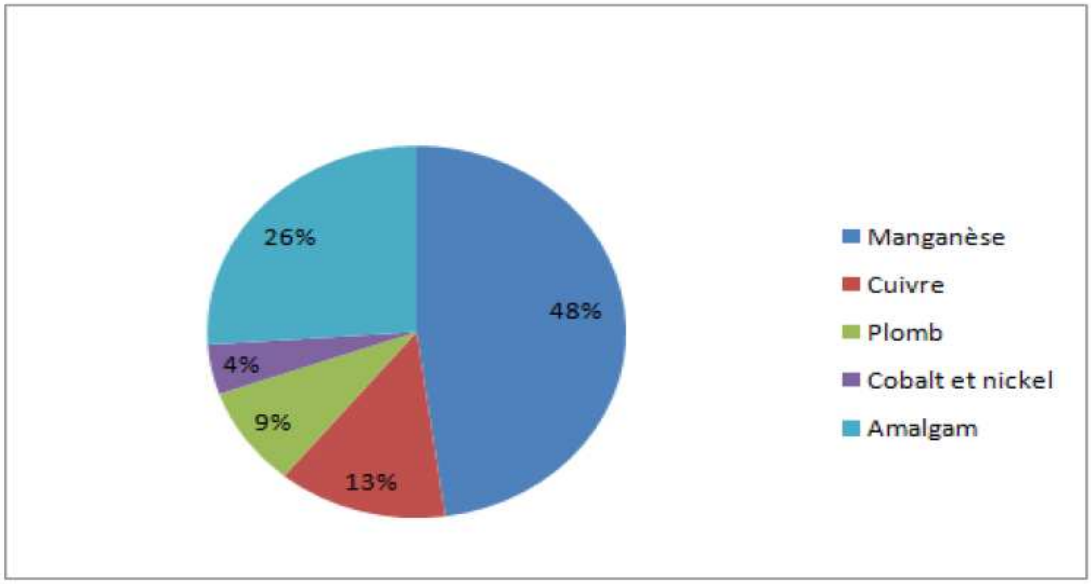


Figure 9: Répartition des sujets selon le type d'exposition toxique présumée (n=23)

Le manganèse est incriminé dans 48 %. Le cuivre est en 2ème niveau avec un pourcentage de 13 %.

2.8. Les différents syndromes extrapyramidaux

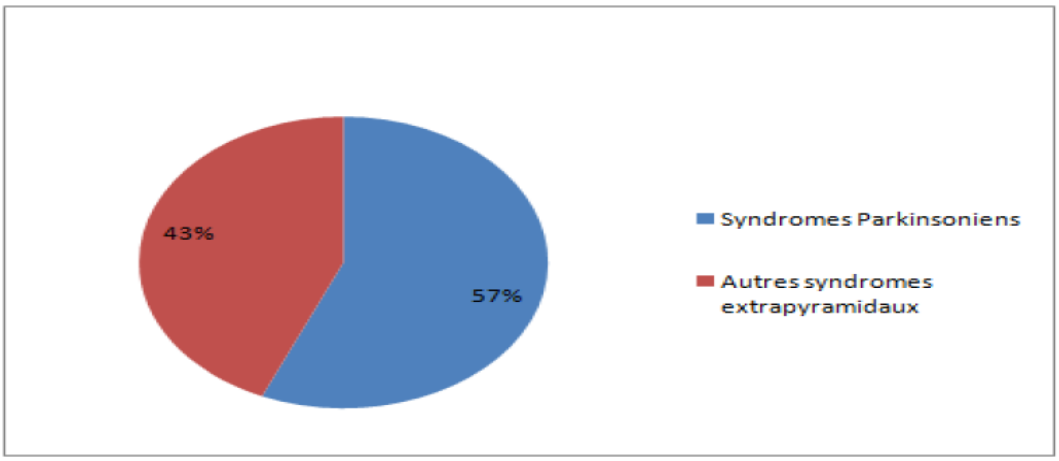


Figure 10 : Répartition des sujets selon le type de l'atteinte extrapyramidale (n=23).

Les syndromes parkinsoniens sont le mode de révélation du parkinsonisme toxique dans 57 % des cas.

2.9.la sémiologie des syndromes parkinsoniens

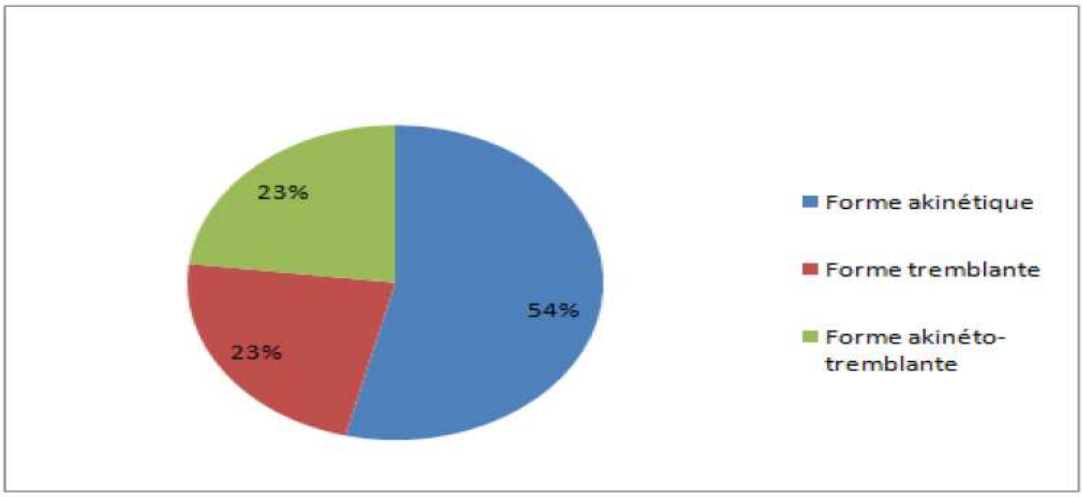


Figure 11 : Répartition des sujets selon la sémiologie du syndrome parkinsonien (n=13).

La particularité du parkinson toxique est la prédominance de la forme akinétique (54%).

2.10. La sémiologie des autres syndromes extrapyramidaux

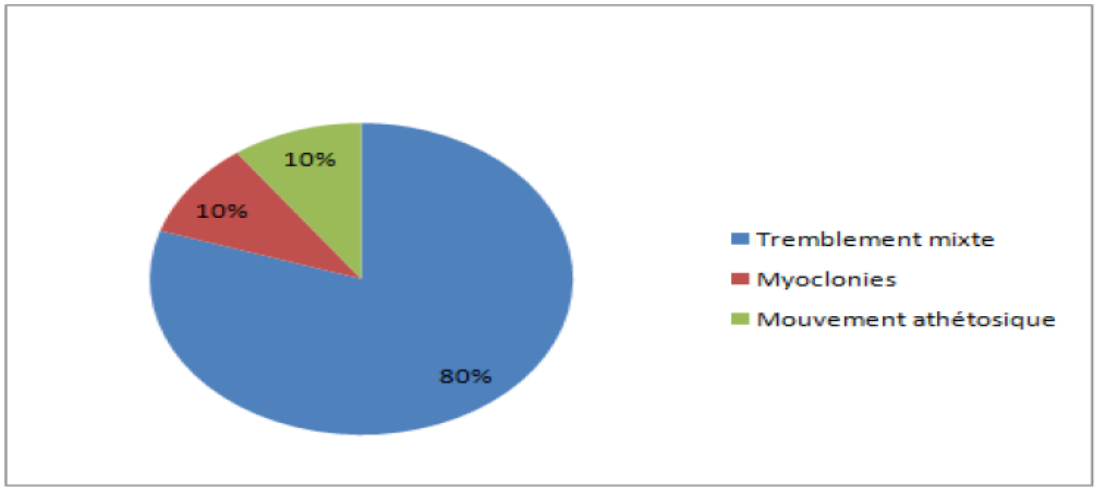


Figure 12: Répartition des sujets selon la sémiologie des syndromes extrapyramidaux (à part le syndrome parkinsonien) (n= 10).

Le tremblement mixte représente 80 % des autres atteintes extrapyramidales.

2.11. Réponse à la L-dopa

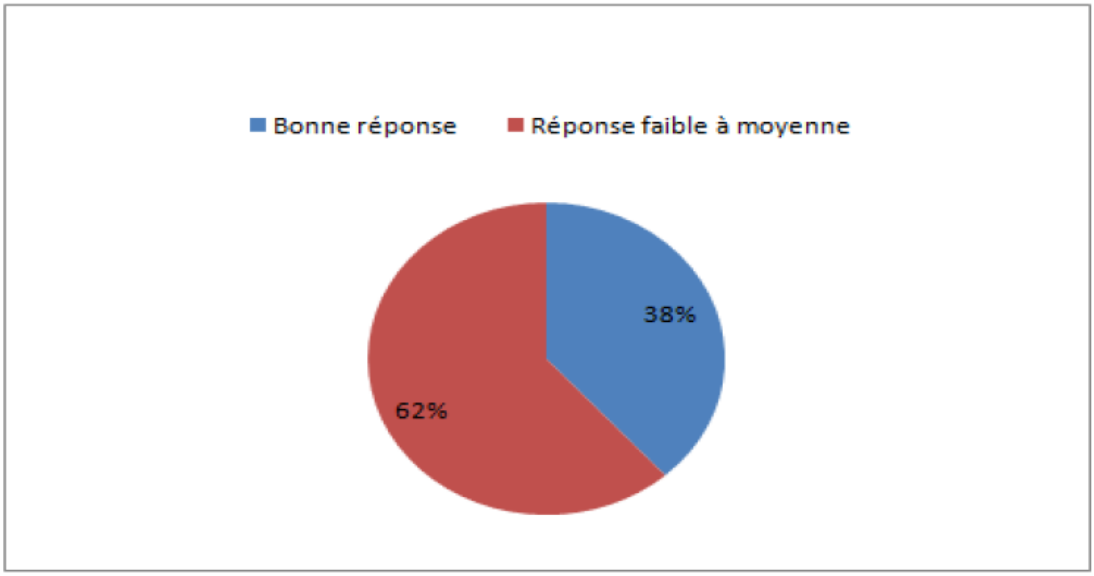


Figure 13 : répartition des sujets selon la réponse à la L-dopa (n= 8).

La particularité de nos observations est la faible réponse clinique (62%) à la L-dopa.

II. DONNES DE L'ETUDE DES QUTARE GROUPES COMPARES

1. Données épidémiologiques et cliniques

1.1. L'âge

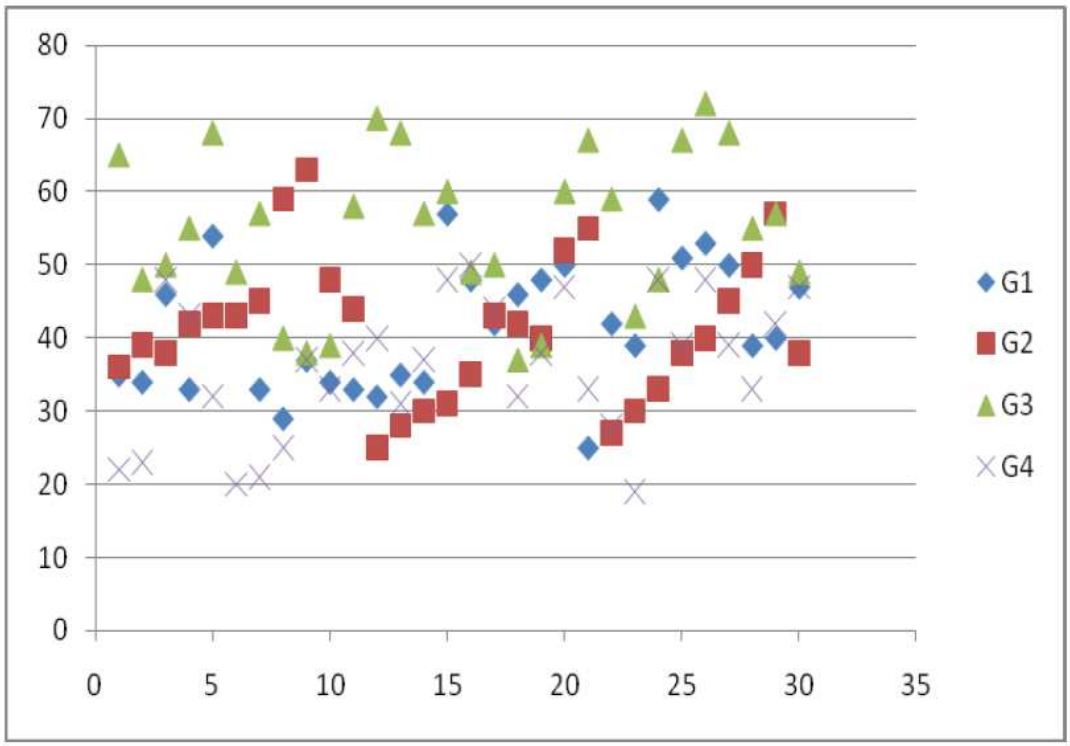


Figure 14 : comparaison selon l'âge des 4 groupes comparés.

G1 : Exposés et malades ;

G2 : Exposés et non malades ;

G3 : Non exposés et malades ;

G4 : groupe témoin.

Dans le G1, 50 % des sujets ont un âge inférieur à 40 ans. Alors que 50 % des sujets du G3 sont âgés de plus de 50 ans. Cette constatation est mieux visible sur le graphique ci-dessous.

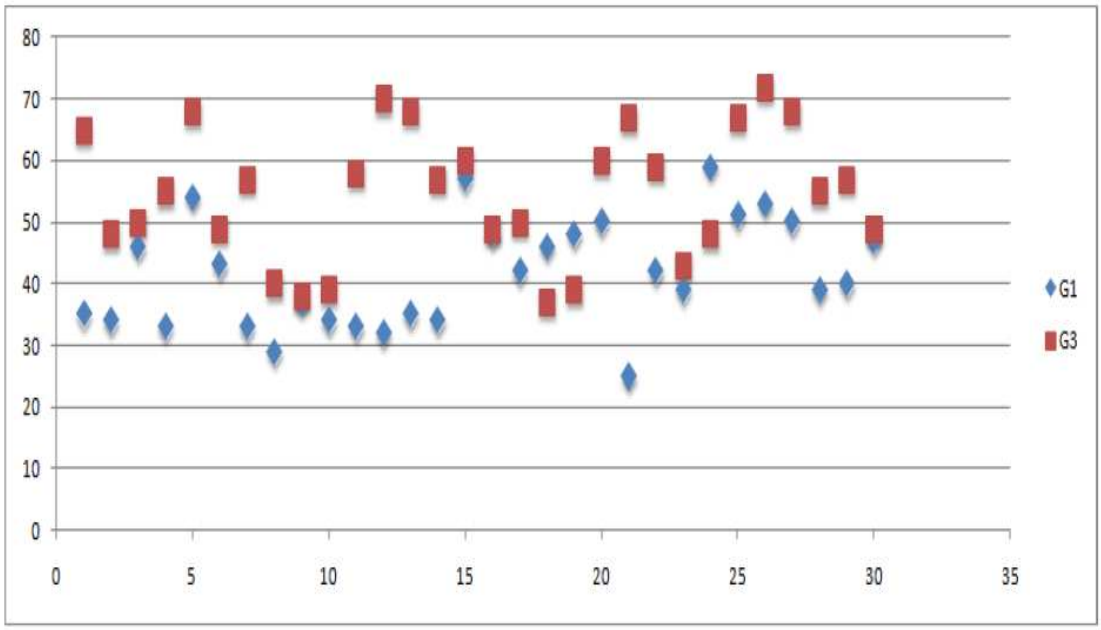


Figure 16 : Comparaison selon l'âge des groupes 1 et 3.

G1 : Exposés et malades ; **G3 :** Non exposés et malades ;

1.2. Le sexe

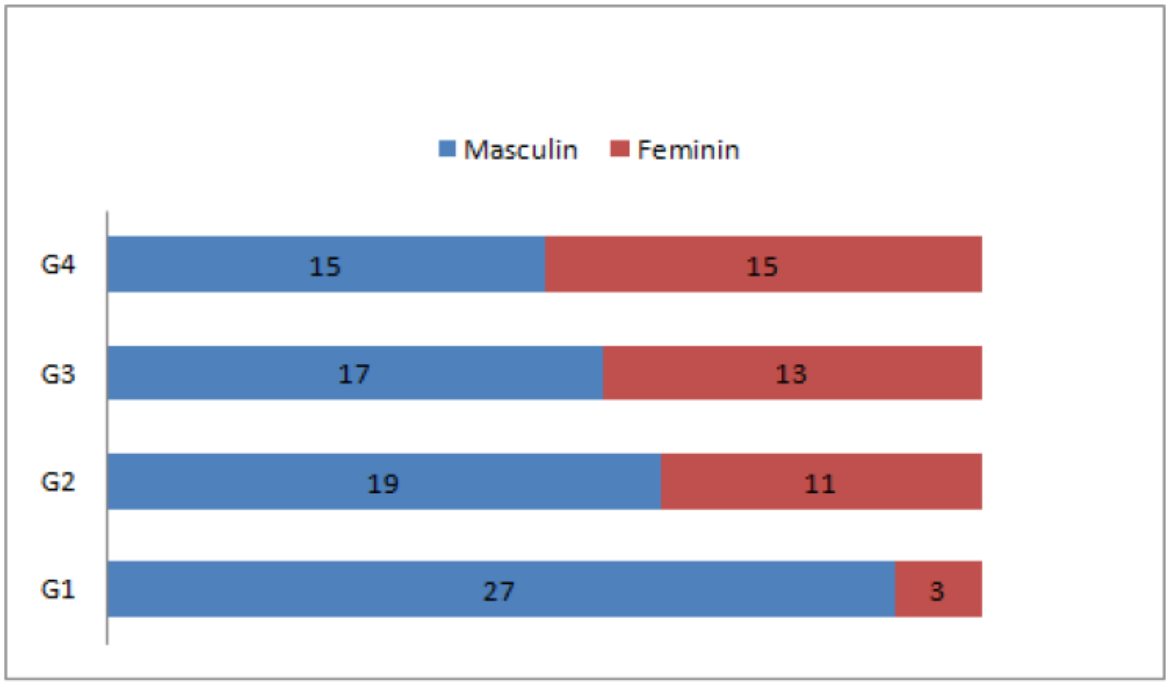


Figure 17 : comparaison selon le sexe des 4 groupes.

1.3. La Profession

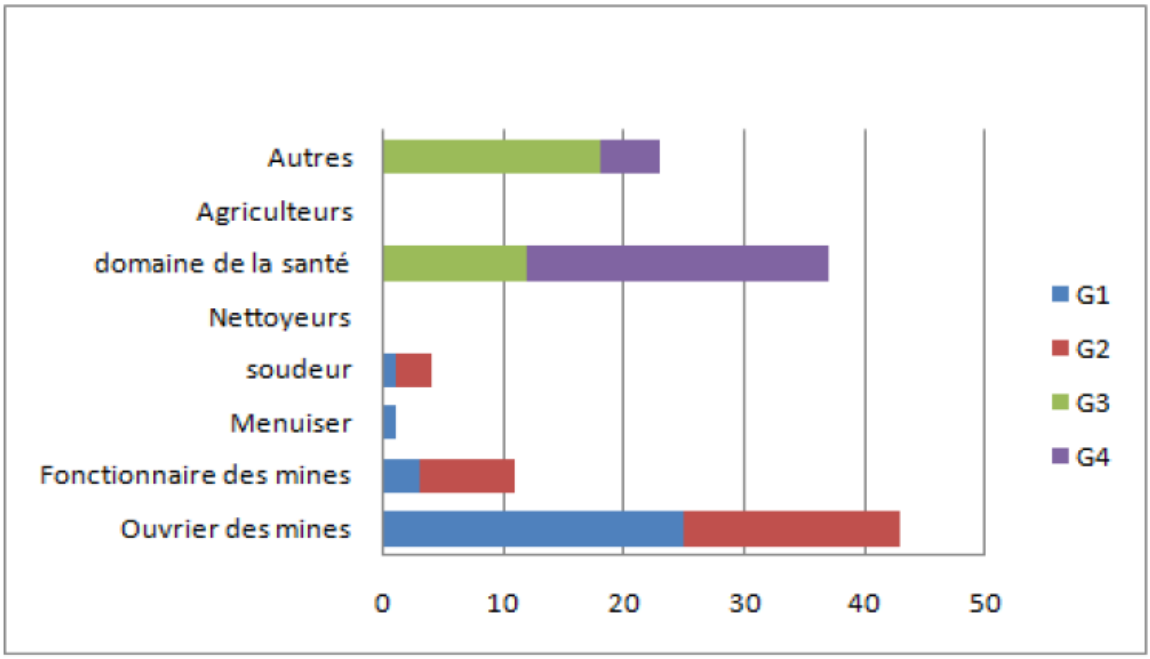


Figure 18 : comparaison selon la profession des 4 groupes.

1.4. L'exposition toxique présumée

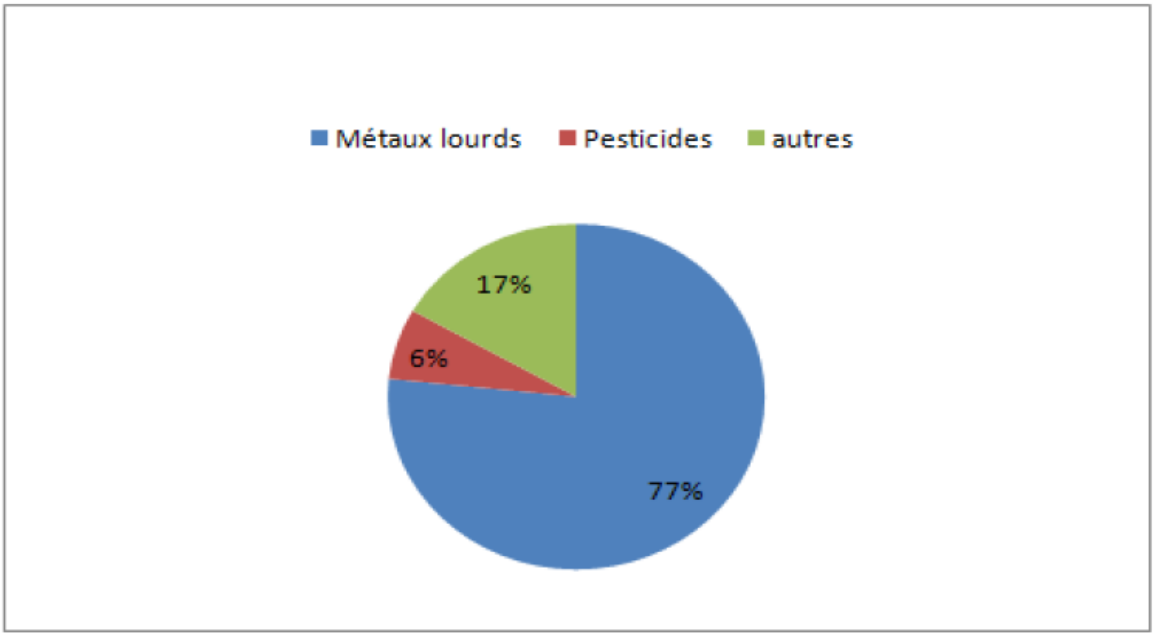


Figure 19 : comparaison selon l'exposition toxique présumée dans le G1.

L'exposition à des métaux lourds et aux pesticides représente 94 %.

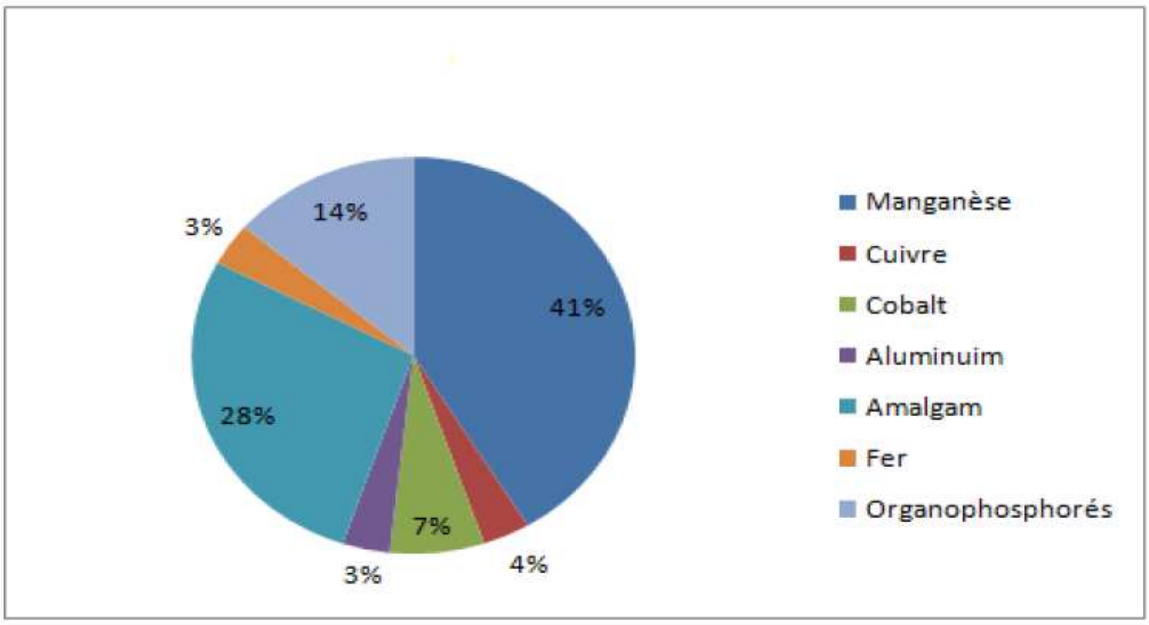


Figure 20 : comparaison selon la nature présumée des métaux lourds dans le G1.

Parmi les métaux lourds incriminés, le manganèse est suspecté dans 41 % des cas.

1.5. Sémiologie du syndrome parkinsonien

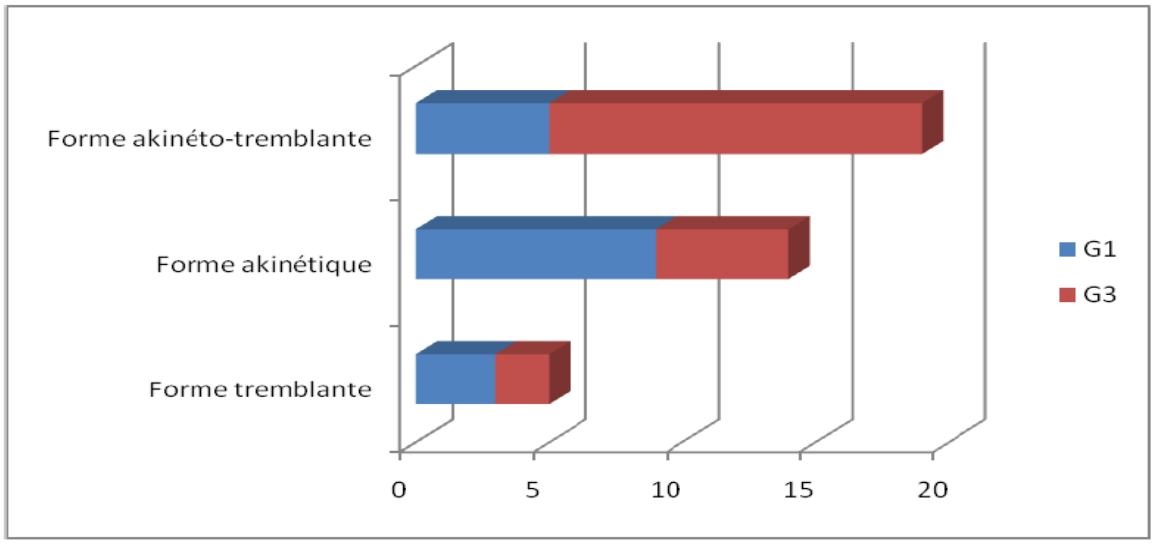


Figure 21 : Comparaison selon la sémiologie du syndrome parkinsonien dans les groupes 1 et 3.

2. Étude Biochimique

L'étude biochimique a consisté à faire des dosages des principaux métaux lourds (Mn, Cu, Pb, Zn,) dans le sang, les urines et les cheveux des sujets des quatre groupes.

Nous disposons des résultats préliminaires concernant 7 sujets de chaque groupe. Les dosages validés à ce jour concernent les valeurs plasmatiques.

2.1. Dosage du manganèse

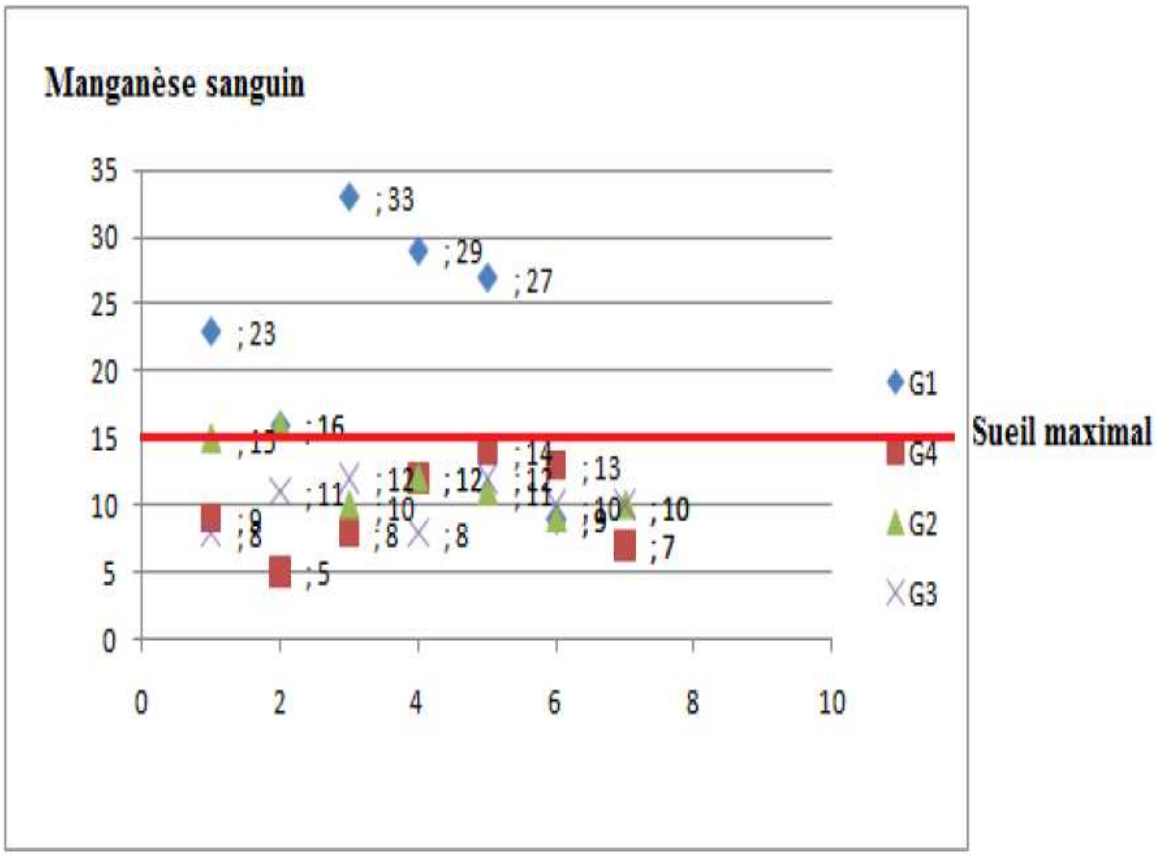


Figure 22 : Résultats du dosage du manganèse sanguin (n=28).

Parmi les 7 sujets explorés du G1, 5 avaient des valeurs du manganèse plasmatique supérieures au seuil maximal. Alors que les sujets des autres groupes ont tous une valeur normal du manganèse plasmatique.

2.2. Dosage de la plombémie

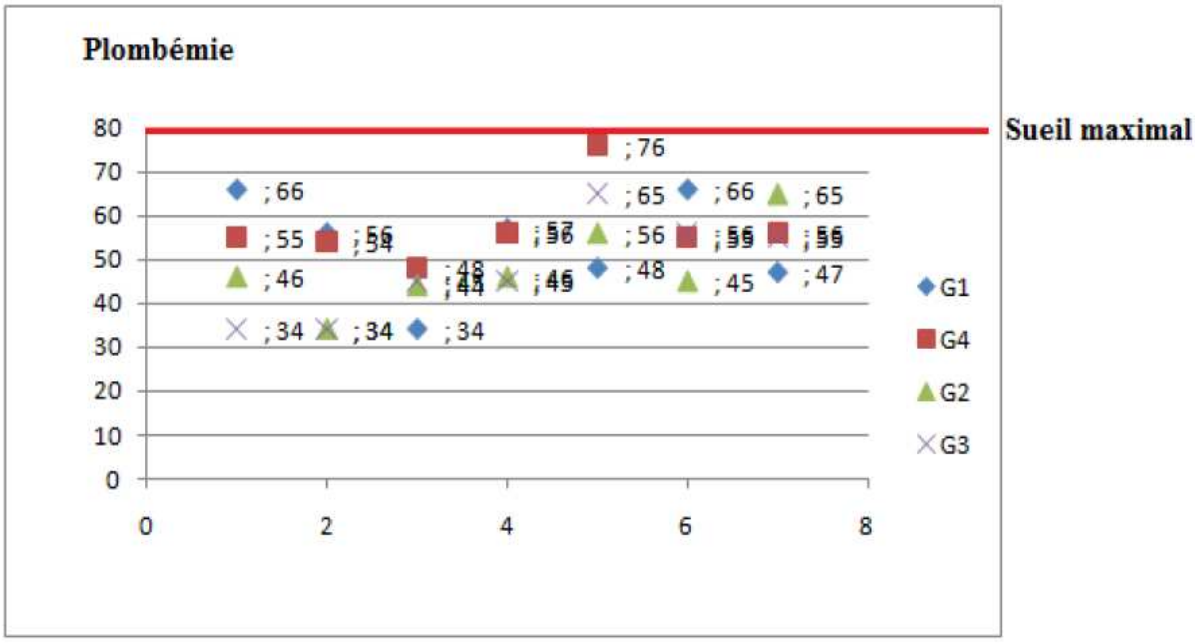


Figure 23 : Résultats du dosage du plomb plasmatique (n=28).

Tous les sujets des 4 groupes avaient une valeur normale de la plombémie.

3.2. Dosage du Zinc

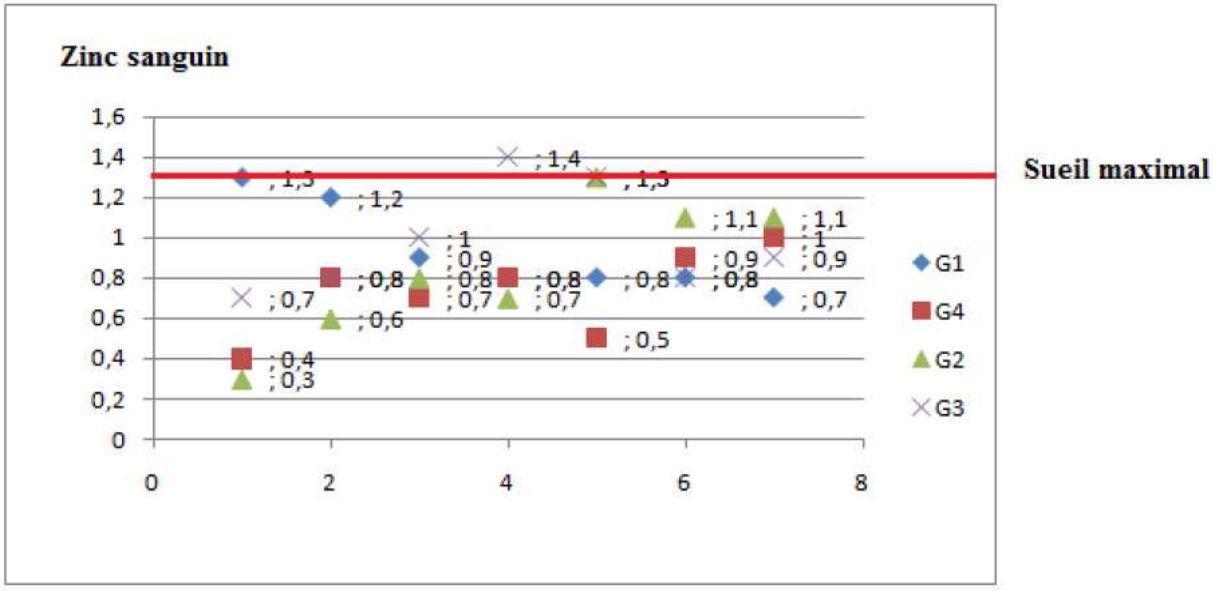


Figure 24 : Résultats du dosage du zinc plasmatique (n=28).

4.2. Dosage du Cuivre

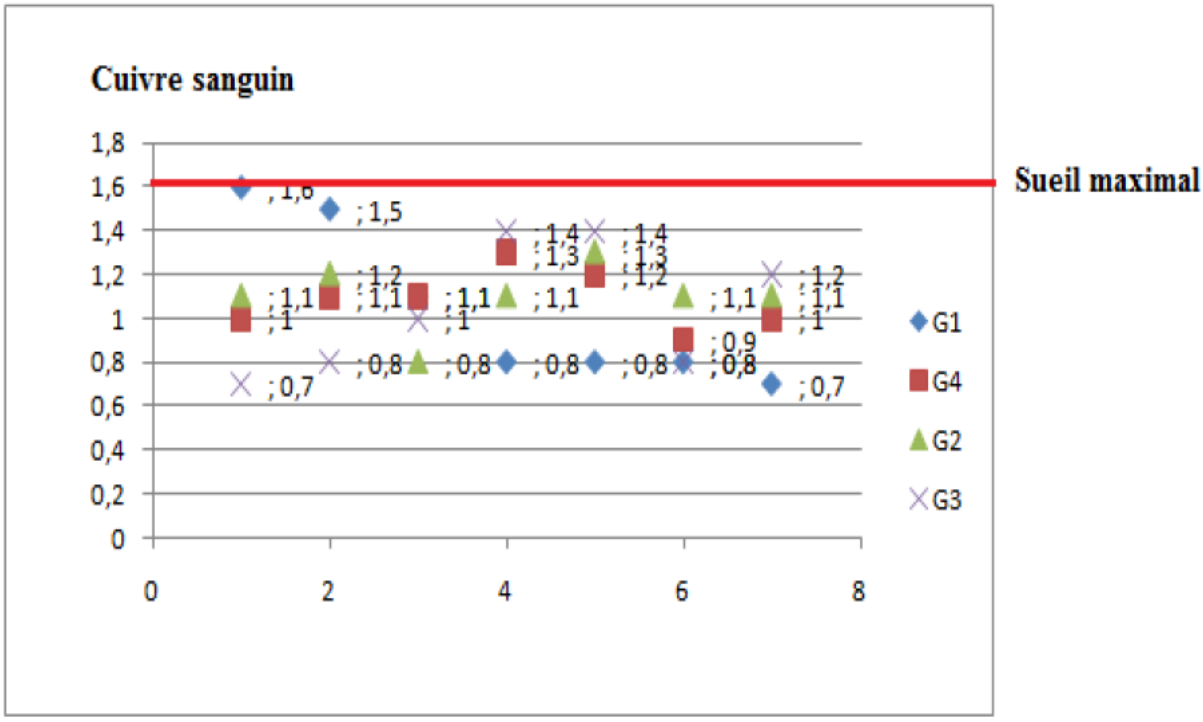


Figure 25 : Résultats du dosage du cuivre plasmatique (n=28).

Tous les sujets des 4 groupes avaient une valeur normale du cuivre plasmatique.

III. ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE

Cette partie de l'étude est en cours de réalisation ; elle vise principalement à approfondir nos connaissances relatives à l'inhalation du Mn et à ses effets sur les noyaux gris centraux. Plus précisément, le but est d'étudier l'accumulation de Mn dans les tissus animaux, les conséquences sur les tissus nerveux chez les rats mâles exposés à différentes quantités de Mn dans l'air.

Pendant 13 semaines, à raison de six heures par jour et de cinq jours par semaine, des groupes de rats étaient exposés à du phosphate de manganèse, à du sulfate de manganèse ou à un mélange des deux. Ces composés de manganèse résultent de la combustion du manganèse méthylé et sont présents dans les gaz d'échappement des voitures. Nous avons observé l'activité motrice des rats et nous comptons bientôt démarrer l'étude histopathologique des tissus nerveux de ces rats intoxiqués.

Discussion

Dans ce chapitre, nous présenterons une revue non exhaustive de la littérature en quatre parties. Nous rappelons dans la première la sémiologie de l'atteinte extrapyramidale ainsi que son étiopathogénie. Nous aborderons dans la deuxième partie les principes de la pathologie neurologique d'origine toxique. La troisième partie décrira l'état de contamination environnemental en matériaux lourds au Sud du Maroc, et enfin nous détaillerons dans la quatrième partie les particularités des principaux syndromes parkinsoniens toxiques. Nous donnerons un grand intérêt à l'étude du manganisme toxique sur la lumière des différentes études publiées à ce sujet, en faisant en parallèle des comparaisons par rapport à nos résultats.

I. SEMIOLOGIE ET ETIOPATHOGENIE DES SYNDROMES EXTRAPYRAMIDAUX

Les syndromes extrapyramidaux représentent l'ensemble des signes traduisant le dysfonctionnement du système extra pyramidal, qui intervient dans le contrôle de la motricité et régit la motricité automatico-volontaire (1 ,2 ,49).

L'atteinte extra-pyramidale entraine : des troubles du tonus, des perturbations des mouvements automatico-volontaires et des mouvements anormaux (2).

Le syndrome parkinsonien, le plus fréquent des syndromes extrapyramidaux, est caractérisé par l'association de 3 symptômes majeurs : Tremblement de repos, une akinésie et une hypertonie (3 ,49 ,50).

La sémiologie extrapyramidale inclut aussi divers mouvements anormaux à savoir : le tremblement, la chorée, l'athétose et le ballisme (50).

1. Syndrome Parkinsonien

Le syndrome parkinsonien comporte un syndrome moteur défini par la présence d'une akinésie, associée à au moins l'un des symptômes suivants : Tremblement de repos, et une hypertonie (3 ,49 ,50 ,52).

1.1. Le tremblement de repos

Il s'observe surtout aux extrémités des membres supérieurs (ou il évoque le geste d'émietter du pain ou de rouler une cigarette). Il est lent (4 à 7 cycles/seconde), régulier, de faible amplitude, disparaît totalement (ou s'atténue considérablement) lors du mouvement volontaire et du sommeil. Certaines conditions l'exagèrent, qui peuvent faire apparaître un tremblement fruste : émotions, fatigue (fin de journée), efforts intellectuels (calcul mental). Il peut être bilatéral d'emblée ou unilatéral (surtout dans les formes débutantes) et peut également toucher les membres inférieurs, la face et la langue.

1.2. L'akinésie

Elle désigne la raréfaction de l'activité motrice du patient. C'est un trouble de l'initiation et de l'exécution du mouvement apparent dans la motilité volontaire et automatique. Il est souvent apparent dès l'inspection du patient. Le niveau global d'activité spontanée est réduit. Au niveau des membres, les gestes sont rares, limités en amplitude. On peut le mettre en évidence en demandant au patient de faire « les marionnettes », ou de toucher le plus rapidement possible le pouce avec chacun des autres doigts. On observe une réduction ou disparition de la gesticulation « automatique » émotionnelle, ou du balancement des bras à la marche. La face est peu ou pas expressive, le clignement des paupières est rare. L'exploration visuelle est souvent réduite à des mouvements oculaires sans déplacement céphalique.

1.3. L'hypertonie (ou rigidité) extrapyramidale

Elle est observée de façon plus ou moins marquée lors de la mobilisation passive des différents segments des membres supérieurs. Diffuse, elle prédomine toutefois sur les muscles antigravidiques. Évidente, elle donne une sensation de résistance maximale d'emblée, qui reste similaire pendant tout le déplacement. Si celui-ci est interrompu, le membre garde passivement sa position. Le phénomène de « la roue dentée » s'observe lorsque la rigidité est moins importante, cédant par à-coups successifs. La manœuvre de Froment permet de dépister des formes plus frustes : alors que l'examinateur imprime des mouvements passifs au poignet du

patient, il demande à celui-ci de faire un geste continu avec l'autre main (saisir un objet éloigné, faire « les marionnettes »…). Dès que le mouvement volontaire est initié, la rigidité se majore et

peut apparaître plus nette. Il peut être utile, surtout lors des formes frustes, de rechercher l'exagération des réflexes de posture, autre conséquence de l'hypertonie : lorsque l'examinateur pousse légèrement en arrière le patient en station debout, le tendon du jambier antérieur fait saillie sous la peau de façon importante et anormalement prolongée.

2. Mouvements anormaux

Les mouvements anormaux sont le plus souvent involontaires et résultent des perturbations de fonctionnement des circuits extrapyramidaux (49 ,52).

2.1. Le mouvement choréique

C'est un mouvement involontaire spontané, irrégulier, souvent asymétrique et survenant sans raison. Il est à début brusque, de durée brève et rapide dans son mouvement. Il est présent au repos et persiste durant le sommeil, mais il est habituellement augmenté par l'action de muscles servant à initier les mouvements des extrémités. Le mouvement choréique est dû à une lésion du striatum.

2.2. Le mouvement athétosique

C'est un mouvement lent, ondulatoire. Il intéresse préférentiellement les extrémités des membres où il est caractérisé par une combinaison quelconque des mouvements plus ou moins continus, lents, serpentiformes, de flexion, extension, abduction et adduction.

2.3. Le mouvement ballique

Il est caractérisé par un mouvement rapide et irrégulier, volontiers répétitif, prédominant à la racine des membres. Dans la plupart des cas, il est limité à un hémicorps (hémiballisme), il résulte d'une lésion du noyau sous-thalamique controlatéral.

3. Étiopathogénie des syndromes parkinsoniens

Le système extrapyramidal (6) (Figure 26, 27), c'est-à-dire striatum (putamen + noyau caudé), pallidum, locus niger (LN), thalamus (noyau antérieur et ventro-latéral) et noyaux sous-thalamiques (corps de Luys, noyau rouge…) joue un rôle majeur dans la régulation du mouvement volontaire. L'atteinte de la boucle dopaminergique nigro-striée est le principal mécanisme des syndromes extrapyramidaux (6). La diminution de la synthèse de dopamine au niveau du LN (ou le blocage des récepteurs) entraîne une levée de l'inhibition normalement exercée sur les neurones cholinergiques du striatum (par l'intermédiaire de neurones GABAergiques) (6) (Figure 28). L'akinésie en est la traduction clinique. L'interprétation des autres signes (tremblement, rigidité) est plus difficile et fait intervenir probablement l'atteinte d'autres voies.

- **Archéostriatum** : amygdale →
- **Paléostriatum** : pallidum →
  - Globus pallidus interne (GPi)
  - Globus pallidus externe (Gpe)
- **Néostriatum** :
  - Noyau caudé →
  - Putamen →
- **Corps strié** : paléostriatum et néostriatum
- **Noyau lenticulaire** : putamen + GP

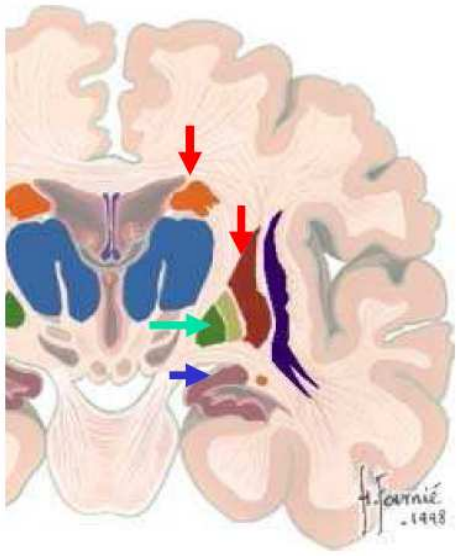


Figure 26 : Disposition anatomique des Noyaux Gris Centraux.

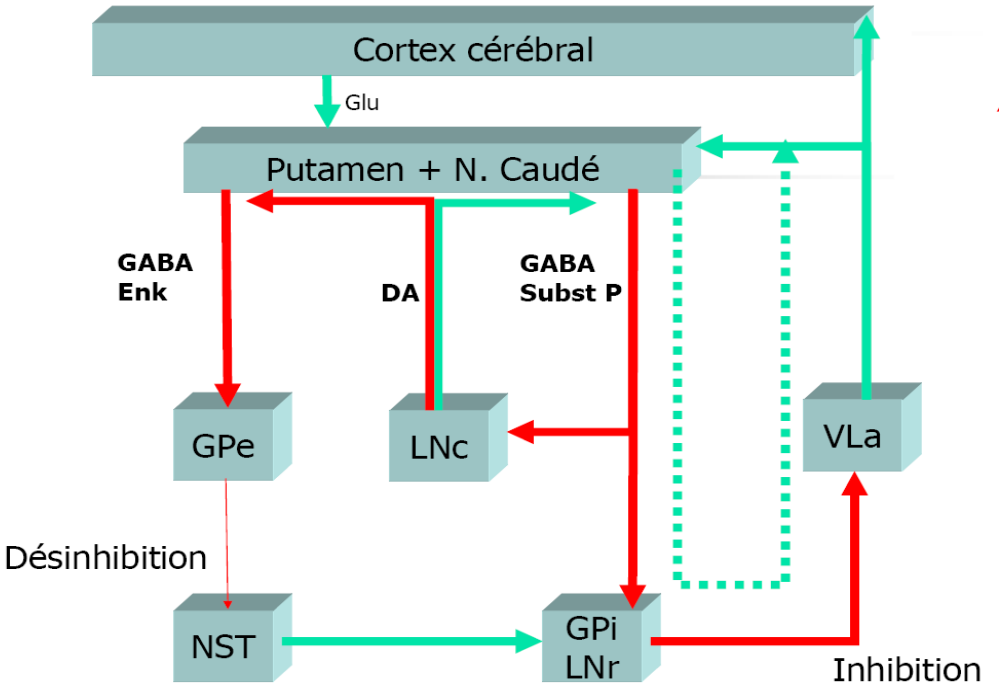


Figure 27 : Organisation de la boucle dopaminergique nigro-striée.

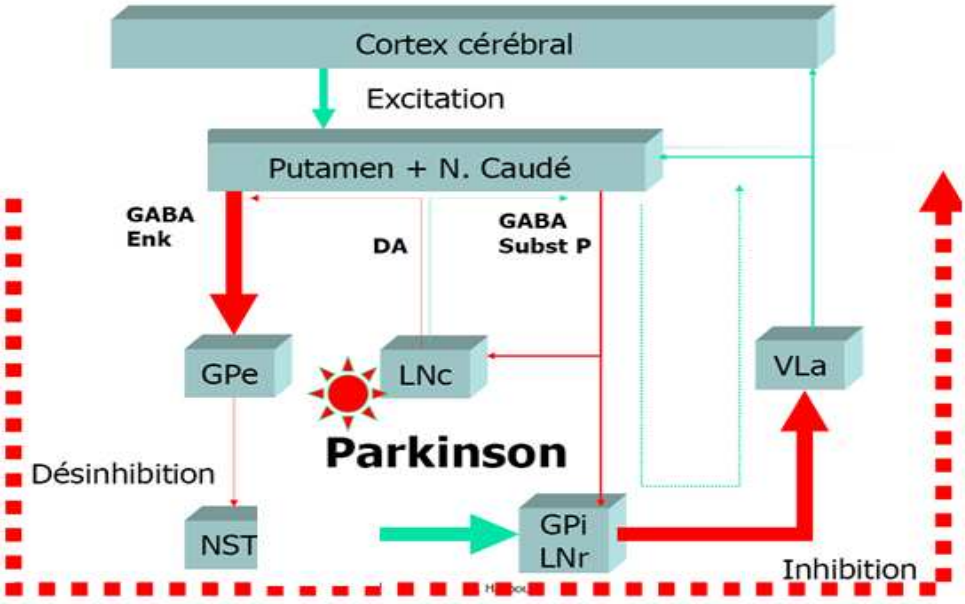


Figure 28 : Dysfonctionnement de la boucle dopaminergique nigro-striée au cours de la Maladie de Parkinson.

II. LA PATHOLOGIE NEUROLOGIQUE D'ORIGINE TOXIQUE :

La neurotoxicité peut être définie comme une modification délétère de la structure ou du fonctionnement du système nerveux (SN) faisant suite à l'exposition à un agent chimique. L'atteinte peut concerner le système nerveux central (SNC) ou le système nerveux périphérique (SNP) (25 ,26 ,27). Il est possible d'essayer de classer les atteintes neurologiques selon la clinique, l'agent causal ou bien le ou les mécanismes en cause. Cependant, dans la plupart des cas, cette volonté de classification se heurte à la très grande diversité des agents neurotoxiques et à la très grande complexité et intrication des mécanismes (28).

1. La toxicochimie

Jusqu'à une date récente, il était admis que la toxicité des éléments minéraux (métaux et non métaux) et de leurs dérivés organiques (composés organométalliques et organométalloïdiques) était surtout liée à leur capacité à être, dans un premier temps, absorbés par les organismes vivants : étape dite de pénétration. Dans un second temps devait être prise en compte leur distribution dans l'organisme lui-même, puis, finalement, leur capacité à interférer avec les cibles cellulaires, interactions responsables de l'apparition du processus toxique (53 ,54). En règle générale, la destinée d'un produit chimique toxique (qu'il soit minéral, organique ou organominéral) nécessite ainsi trois étapes résumées sur la Figure 29 (53).

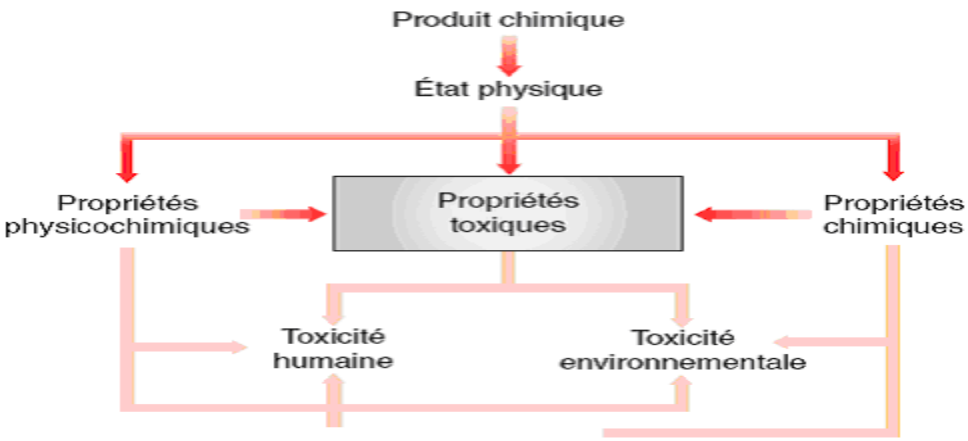


Figure 29 : Destinée d'un toxique dans un organisme vivant.

Une approche à l'interface de la chimie et de la biologie et de la clinique, la toxicochimie, a été proposée en 1993 par André Picot (55), elle permet de mieux appréhender les mécanismes d'action des toxiques, ainsi que les éventuelles relations entre la structure chimique et les processus toxiques. Ainsi, grâce aux progrès récentes de la chimie et de la biologie, la toxicochimie vise à comprendre voire à prédire dans certains cas favorables et surtout à prévenir les effets néfastes des toxiques sur la santé des humains et des animaux étudiés par les toxicologies humaine, clinique et vétérinaire et sur les écosystèmes de l'environnement (pris en charge par la toxicologie environnementale et l'écotoxicologie) (Fig. 30) (53).

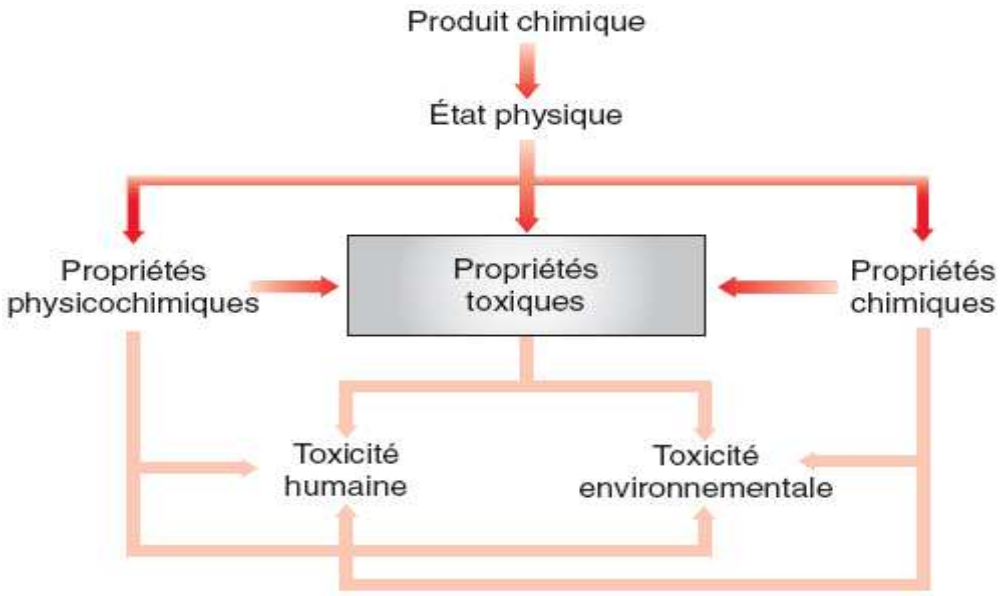


Figure 30 : Les principales propriétés des produits toxiques sous tendant la toxicité sur un organisme vivant.

La toxicochimie, dans le domaine des produits minéraux, nécessite de prendre en considération leur spéciation, qui correspond à la nature de l'espèce chimique qui va intervenir dans les processus biologiques. Cette spéciation peut être appliquée à des éléments métalliques comme les métaux de transition, qui, à faible dose, sont pour, beaucoup d'entre eux, des oligoéléments indispensables (cuivre, chrome, nickel, cobalt, manganèse...), mais qui, à

concentration biologique élevée, peuvent devenir toxiques. Les éléments traces toxiques (dénommés communément « métaux lourds », ce qui ne correspond à aucune réalité scientifique) dont les effets sont néfastes pour les organismes vivants et pour l'environnement, présentent une spéciation originale, faisant intervenir en particulier au niveau environnemental des composés organométalliques (mercure, plomb...). La spéciation intervient dans l'évaluation de la toxicité des produits minéraux et organominéraux, mais aussi dans l'étude de leur impact sur l'environnement et dans l'établissement de la réglementation ; elle participe ainsi à la prévention des risques toxiques (Figure 31) (53).

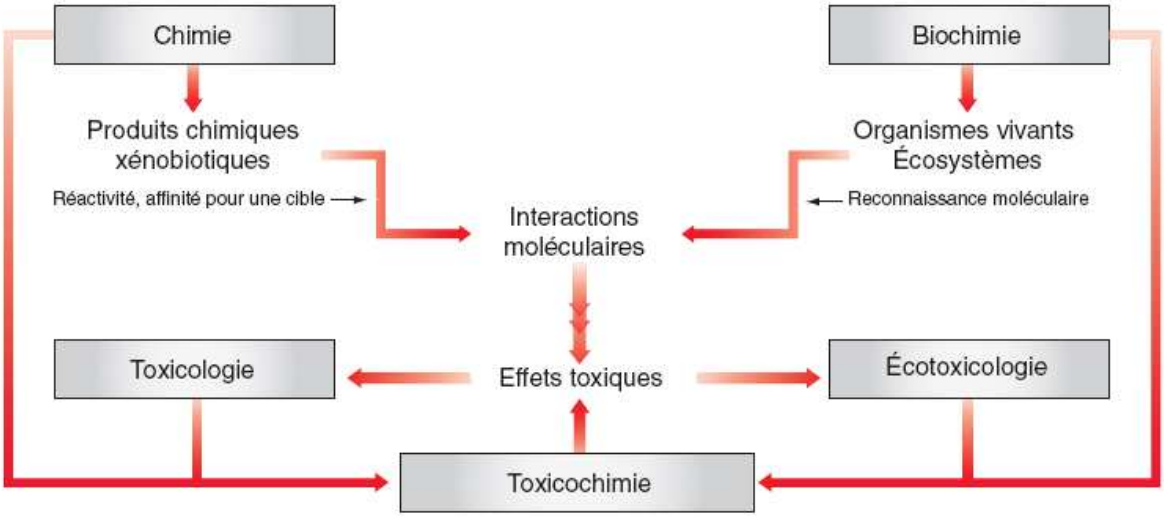


Figure 31 : La Toxicochimie, une approche clinique de la toxicologie

2. Cibles des neurotoxiques :

2.1. Cibles moléculaires :

Si les manifestations cliniques sont connues pour un grand nombre de substances neurotoxiques, les mécanismes intimes de la neurotoxicité le sont bien souvent imparfaitement. Les études animales et in vitro permettent de comprendre ces mécanismes et de détecter les

cibles des neurotoxiques. Les cibles moléculaires classiques des neurotoxiques sont les protéines, les lipides et les acides nucléiques (56).

2.2. Cibles cellulaires

Les cibles cellulaires sont mises en évidence soit expérimentalement in vitro, in vivo ou ex-vivo, ou en post-mortem par les études neuropathologiques utilisant les techniques histochimiques, immunohistochimiques ou celles de la microscopie électronique (57 ,58).

Ces études ont plusieurs objectifs :

- Déterminer l'existence de lésions pathologiques dans les cellules et le tissu nerveux ;
- Définir leur topographie dans le SN et donner des informations quantitatives sur leur étendue ;
- Caractériser la nature des altérations impliquées (gonflement ou nécrose cellulaire, perte myélinique etc.) ;
- Étudier la progression de l'atteinte au cours du temps et selon la dose ; relier des événements anatomophysiologiques, anatomobiochimiques et anatomofonctionnels (comportement) avec la maladie ou l'intoxication ;
- Étudier les mécanismes biochimiques impliqués dans la maladie ou l'intoxication.

Les cellules cibles peuvent être des neurones, des cellules gliales, ou des cellules endothéliales vasculaires.

3. Nature des toxiques

Les substances neurotoxiques peuvent être classées selon leur origine (56) :

- Substances naturelles minérales, végétales, bactériennes ou animales, y compris des constituants normaux de l'organisme (intoxication par la vitamine B6 donnant une atteinte des grosses fibres myélinisées sensitives);
- Substances de synthèse utilisées comme médicaments : substances de la chimiothérapie

anticancéreuse comme les sels de platine. L'intoxication par les médicaments peut concerner les travailleurs des usines de production, le personnel hospitalier et bien sûr les patients eux-mêmes (tentatives d'autolyse, surdosage etc.);

- Substances utilisées dans les comportements d'auto-intoxication (alcool, tabac et autres produits toxiques) ;
- Substances neurotoxiques produites par l'industrie.

4. Conditions d'exposition et conséquences

Plusieurs paramètres sont étudiés pour caractériser une exposition à un toxique particulier: la dose, la durée de l'exposition ainsi que la période d'exposition (59 ,60). La durée d'exposition peut être aiguë (dose unique ou doses multiples mais sur une période de 24 heures), subaiguë (exposition de moins de 1 mois), subchronique (1 à 3 mois) et chronique (plus de 3 mois). La période d'exposition est également importante, induisant parfois une variabilité dans la toxicité ; citons principalement l'âge (sensibilité particulière du SN en développement mais également résistance moins grande des sujets âgés (61).

5. Recherche d'imputabilité d'un toxique dans la genèse de la pathologie neurologique

Cinq critères ont été définis pour établir l'origine toxique d'un syndrome neurologique (56).

- La présence du toxique est confirmée par l'anamnèse, et/ou par sa mise en évidence par l'analyse chimique de tissus biologiques ou de l'environnement.
- La date de début des troubles est corrélée à la période d'exposition au toxique et la sévérité des symptômes à l'intensité de l'exposition.
- Les troubles sont régressifs lorsque l'exposition au toxique est interrompue.
- D'autres cas similaires ont été rapportés et le lien avec le toxique déjà évoqué.
- L'existence d'un modèle animal et/ou cellulaire de toxicité apporte seule la certitude du

lien entre le toxique et les manifestations cliniques.

III. CONTAMINATION ENVIRONEMENTALE EN METAUX LOURDS AU SUD DU MAROC

1. Le secteur minier au Maroc

Le secteur des Mines occupe une place de choix dans l'économie marocaine, il représente près de 21 % des recettes d'exportation et emploie 39 225 personnes environ (62). Dès le début du XXème siècle, des gisements importants de phosphates, de plomb, de zinc, de fer, de manganèse etc… ont été découverts. En matière de phosphate, le Maroc renferme les ¾ des réserves connues sur la planète. Il est le 1er exportateur et le 3ème producteur de phosphates bruts à l'échelle mondiale. L'exploitation minière se fait dans des conditions avantageuses et suivant les recommandations internationales, Par ailleurs, il existe des exploitations minières artisanales essentiellement dans les régions de Tafilalet et du Haut Atlas oriental, qui opèrent dans divers petits gisements de plomb, de zinc, et de barytine (62).

Les principales zones minières au Maroc sont (62) (Figure 2) (Photo6):

- La zone située au centre du pays, de 60 à 120km de la côte atlantique : on y trouve le plomb, la fluorine et l'antimoine.
- L'anti-Atlas qui renferme des gisements de cuivre, de manganèse, de métaux précieux (or et argent) et de métaux stratégiques (cobalt, étain, wolfram…)
- Le Haut Atlas avec des gisements de plomb, de zinc, de cuivre, de manganèse, de fer et de barytine.
- Le Rif avec le fer, le zinc, l'antimoine, les métaux stratégiques et les argiles smectiques.
- L'Oriental avec le plomb, le zinc et le charbon.

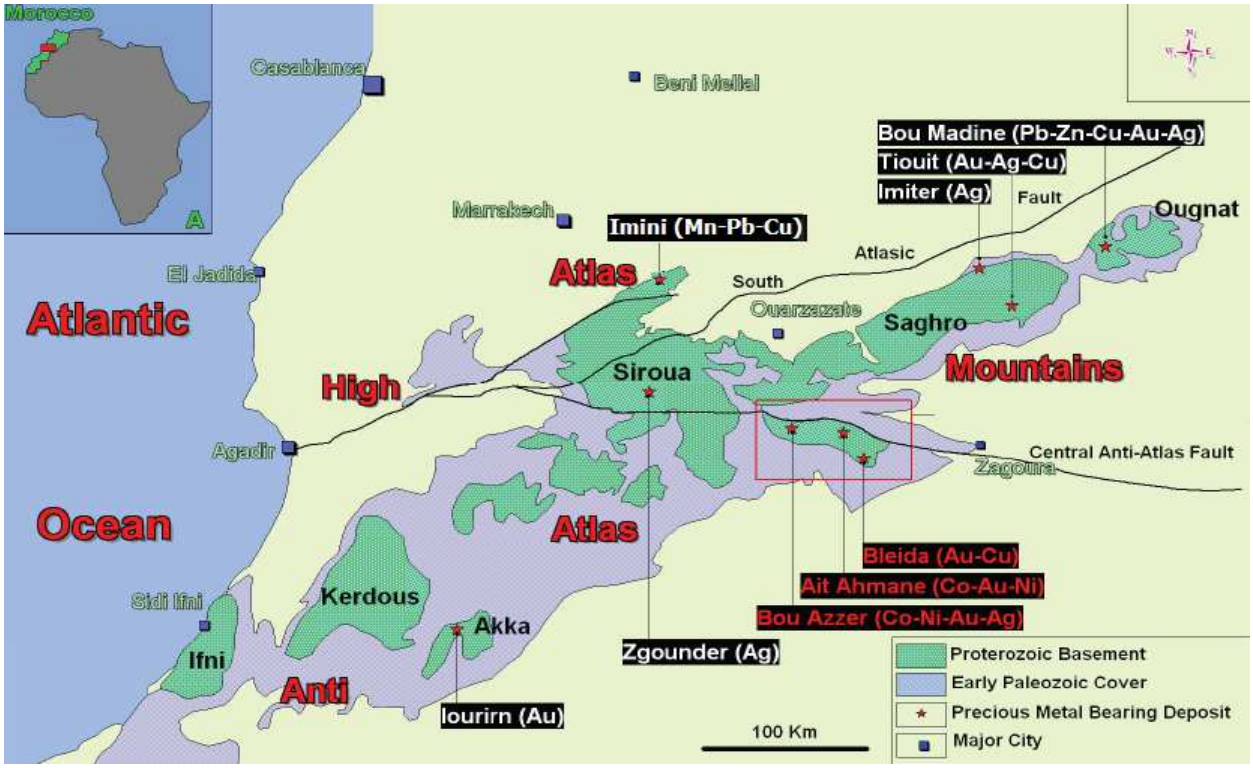


Figure 2 : Répartition des mines particulièrement implantées au sud du Maroc.

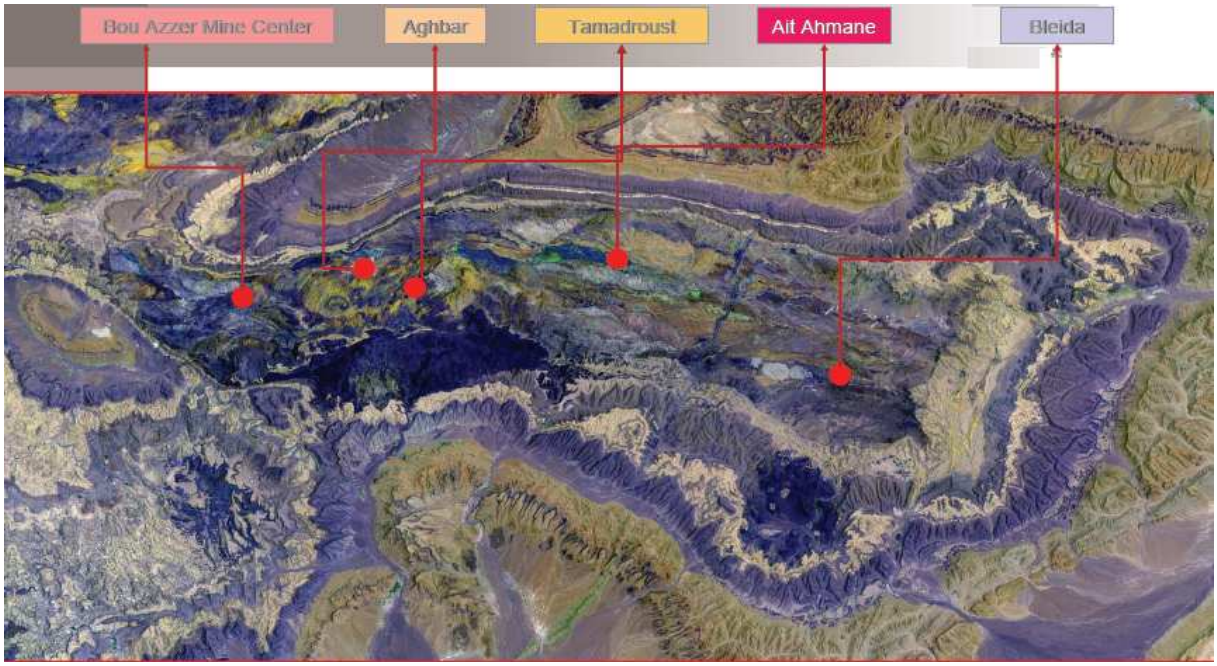


Photo 6 : photo satellite des principaux gisements au Sud du Maroc.

En matière de valorisation minière, l'activité n'a cessé de se développer depuis 1965. Les données sur ce secteur sont fournies essentiellement par le Ministère de l'énergie et des mines (Direction des Mines) et l'Office Chérifien des Phosphates pour ce qui est de la production et du traitement des minerais. Pour les exportations, les données sont collectées auprès de l'Office des Changes (62) (Tableau 3).

Tableau 3 : Production minière au Maroc.

MINES			
Production (en milliers de tonnes)	1998	1999	2000*
Phosphates	22 644	22 163	21 459
Plomb	115	114	118
Zinc	216	216	202
Barytine	353	329	320
Cuivre	32	25	23

2. La contamination environnementale par les exploitations minières au Sud du Maroc

Au Maroc, il existe de nombreux sites miniers dont certains sont toujours en cours d'exploitation, tandis que d'autres ont été abandonnés au fil des ans (46). Ces sites génèrent des quantités importantes de contaminants et pourraient avoir des impacts négatifs sur l'environnement : pollution des sols, de l'eau, destruction ou perturbation d'habitats naturels, impact visuel sur le paysage, effets sur le niveau des nappes phréatiques, etc. En effet, des travaux antérieurs montrent une forte pollution des sols et des plantes se trouvant au voisinage de ces sites métallifères (44, 45, 46). La mine de Kettara en est un bon exemple.

Le site minier Kettara est situé au cœur du village de Kettara localisé à 30 Km au Nord-ouest de Marrakech sur la route de Marrakech-Safi. C'est une commune rurale entourée de

vastes champs de sols arables qui sont utilisés pour l'élevage de bétail (46). Les travaux effectués sur le gisement de Kettara remontent aux années 1930. En 1965, les travaux d'exploitation ont été reconduits par la société d'exploitation de pyrrhotite de Kettara (SYPEK). En 1981, les travaux ont été arrêtés à cause de plusieurs problèmes d'exploitation. Depuis juin 1982, les déchets de cette mine étaient déposés sur une large surface traversée par deux cours d'eau caractérisées par un écoulement saisonnier durant les périodes pluviales (46). Les deux cours d'eau reçoivent les eaux de pluie de cette zone et traversent le village (Photo 5, 7) (46). Ces eaux peuvent être chargées en métaux durant leur contact avec les déchets, ce qui présente un grand risque de contamination des végétaux, des sols et de la nappe phréatique (47, 48). Hakkou en 2006 a démontré que les eaux de ruissellement, de l'ancienne mine de pyrrhotine de Kettara, sont acides (pH<3) et contaminées par des substances polluantes. Il s'agit notamment des sulfates (8000 à 45000 mg/l), aluminium (730 à 4170 mg/l), magnésium (940 à 5700 mg/l), et les métaux lourds dont les concentrations peuvent atteindre 205 mg/l pour le cuivre, 82 mg/l pour le zinc et 24 mg/l pour le cobalt (46).

Photo 5 : Eaux de ruissellement à la mine de Kettara.

Photo 7 : Exploitation à ciel ouvert au niveau de la mine de Kettara.

IV.LES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES SUR L'HYPOTHESE TOXIQUE DES SYNDROMES EXTRAPYRAMIDAUX :

1. Historique :

L'étiologie précise de la maladie de Parkinson est inconnue. Néanmoins, plusieurs hypothèses sont avancées. Environ 90 % des cas sont sporadiques et d'origine non identifiée (14, 15 ,16). Des facteurs de risque toxiques ont été identifiés. Les études à ce sujet ont été motivées par une publication de Langston et al. en 1983 (63). Langston et son équipe avaient alors décrit l'apparition des symptômes de la maladie de Parkinson chez de jeunes héroïnomanes. Selon toutes vraisemblances, un chimiste clandestin, espérant synthétiser de l'héroïne, a commis une erreur dans les conditions de la réaction chimique qui a provoqué la formation de méthyl-4-phényl-1, 2, 5,6-tétrahydropyridine (MPTP) au lieu du 1-méthyl-4-phényl-4-propionoxy-pipéridine (MPPP) escompté. Le MPTP est la plus forte substance

neurotoxique découverte jusqu'à présent (63). Son métabolite, le MPP+, est un inhibiteur du complexe I de la chaîne de transfert d'électrons des mitochondries et serait la cause de l'apparition des symptômes du parkinson. Le cas de quatre personnes s'étant injecté cette drogue synthétique, une femme et trois hommes entre 26 et 42 ans, a été suivi par les chercheurs. Ces patients ont développé les symptômes moins d'une semaine après la première injection de la drogue. Les symptômes ont répondu à une combinaison de lévodopa et carbidopa avec une amélioration de la réponse par un agoniste dopaminergique chez deux de ces personnes.

Parce que le MPP+ a une structure moléculaire similaire au paraquat et a le même effet biologique que la roténone, et vu l'implication de ce produit dans la genèse d'un syndrome extrapyramidal, plusieurs groupes de scientifiques se sont penchés, et se penchent toujours, sur le rôle d'agents environnementaux toxiques dans le développement d'une telle atteinte (64 ,65 ,66 ,67).

2. Les études épidémiologiques sur l'hypothèse toxique de la maladie de Parkinson :

Des études épidémiologiques se sont penchées sur l'occurrence de la maladie chez certains groupes de travailleurs (Tableau 4). Une fréquence plus élevée a été notée chez les charpentiers-menuisiers, les nettoyeurs, les personnes travaillant régulièrement avec les métaux lourds et les soudeurs, et les travailleurs du domaine de la santé, (29 ,30 ,31 ,32 ,33 ,34).

L'implication des facteurs environnementaux toxiques dans la genèse du Parkinson venait de l'hypothèse de Barbeau et son équipe selon laquelle une variation dans la prévalence de la maladie chez une population génétiquement homogène et dont l'accès aux soins de santé et la distribution de l'âge sont uniformes, peut mener à l'identification de déterminants environnementaux (68). Dans son étude Barbeau a démontré que la prévalence de la maladie de Parkinson au Québec n'est pas distribuée également entre les différentes régions. Une

prévalence en moyenne 80 % plus élevée est observée pour une région du sud de la province. Cette région est reconnue pour son caractère presque exclusivement agricole. C'est aussi dans cette région où la vente de pesticides était la plus importante, soit 68 % des matières actives vendues au Québec. Une corrélation significative est observée entre la prévalence de la maladie et les ventes de pesticides. Cette étude était la première à proposer l'hypothèse impliquant un toxique (les pesticides) comme un facteur étiopathologique pour la maladie de Parkinson.

En 1990, Zayed et al. (69) sont venus vérifier cette hypothèse en menant une enquête sur le plan régional. Les résultats montrent une association positive entre la manipulation des trois métaux, soit le Mn, le Fe et l'Al et le développement des signes extrapyramidaux (RC = 2,28, IC 95 % 0,85- 2,77). Parmi les autres facteurs dont l'association est positive, mais non significative, il y a l'utilisation de pesticides (RC = 1,23), le travail en industrie (RC = 2,00) et la consommation d'eau de puits (RC = 1,40). Ces résultats appuient le lien entre des toxiques environnementaux et la maladie de Parkinson.

Publié la même année, le deuxième volet de la précédente étude a testé l'exposition environnementale aux trois métaux (Mn, Fe et Al) chez les mêmes sujets (43). Ces métaux ont été choisis pour leur présence potentielle dans l'environnement due à l'activité industrielle de la région. L'exposition a donc été déterminée en combinant ces résultats avec l'historique de résidence, de la naissance aux premiers symptômes. Contrairement à l'exposition professionnelle aux trois métaux, l'exposition environnementale ne constitue pas, selon ces résultats, un facteur de risque pour la maladie de Parkinson.

En 1993, l'équipe de Semchuk a tenté de déterminer si le travail en agriculture et l'exposition professionnelle aux pesticides augmentent le risque de développer la maladie de Parkinson (70). L'analyse non ajustée, donne un RC significatif pour le travail en agriculture (1,94, IC 95 % 1,12-3,34) et pour l'utilisation des pesticides (2,25, IC 95 % 1,27-3,99). Cette étude vient supporter donc l'hypothèse que le travail en agriculture et l'exposition

professionnelle aux pesticides sont des facteurs de risque de la maladie de Parkinson.

Nos constatations hospitalières et de consultation au service de neurologie de l'hôpital Ibn Tofail (CHU de Marrakech) ont montré que les syndromes extrapyramidaux [maladie de Parkinson idiopathique (MPI) et syndromes extrapyramidaux toxiques (SPT) ou autres] sont fréquents dans la ville de Marrakech et sa région. Cette partie du Maroc est caractérisée par la présence de nombreuses mines de manganèse et de cuivre, Plomb et Zinc, …etc. Certaines de ces mines sont exploitées par des sociétés et d'autres sont abandonnées (44 ,45). Des travaux antérieurs montrent une forte pollution en métaux lourds des sols et des plantes se trouvant au voisinage de ces sites métallifères (44 ,45). L'unique étude réalisée au Maroc par Rodier en 1955 rapporte chez des mineurs du sud marocain, une intoxication manganique avec un tableau clinique dominé par la symptomatologie extrapyramidale (4).

Tableau 4 : L'association entre la maladie de Parkinson et certaines activités.

Auteurs	Reference	Année publication	Pays	Nombre de cas étudiés	Consommation Eau de puits (RR)	Agriculture (RR)	Professionnels des mines (RR)
Ho et al.	30	1989	Hong Kong	35/105	NA	5,20+	4,90+
Tanner et al.	7	1989	Chine	100/200	NS	0,17-	0,57-
Golbe et al.	22	1990	USA	106/106	NS	NS	2+
Koller et al.	21	1990	USA	150/150	1,70+	NS	1,90+
Zayed et al.	69	1990	Canada	42/84	NS	NS	0,31-
Semchuk et al.	14	1991	Canada	130/260	NA	1,94+	NA
Stern et al.	90	1991	USA	149/149	NS	NA	1,7-
Wong et al.	84	1991	USA	38/38	NNS	NS	4,3+
Jimenez et al.	91	1992	Espagne	128/256	1,77+	NA	NS
Hubble et al.	92	1993	USA	63/76	NS	NS	NS

NA= Pas d'association ; NS = Non significative ; + =Association statistiquement significative ; -= Association inverse.

Tableau 4: L'association entre la maladie de Parkinson et certaines activités

Auteurs	Reference	Année publication	Pays	Nombre de cas étudiés RR	Consommation Eau de puits RR	Agriculture RR	Professionnels des mines
Seidler et al.	65	1996	Allemagne	380/379	NS	NS	NS
Liou et al.	87	1997	Taiwan	120/240	NS	1,81+	2 ,04+
Chan et al.	88	1998	Hong Kong	215/333	NS	NS	NS
Gorell et al.	28	1998	USA	144/464	NS	2 ,79+	NS
McCann et al.	94	1998	Australie	224/310	1,80+	NA	0,70-
Smargiassi et al.	95	1998	Italie	86/86	2,78+	NS	0 ,40-
Wong et al.	89	1991	USA	38/38	NNS	NS	4,3+
Werneck et al.	96	1999	Brazil	92/110	NS	NA	NS
Preux et al.	97	2000	France	140/280	NS	NA	NS

NA= Pas d'association ; NS = Non significative ; + =Association statistiquement significative ; -= Association inverse.

Dans un article publié en 1996 (71), Seidler et son équipe ont voulu examiner l'existence de facteurs de risque ruraux, liés à l'exposition à des produits toxiques. Des interviews sur les différentes expositions environnementales (comprenant les informations au sujet de la source d'eau, de fermes à proximité, de la présence de jardins ou de matériaux de bois, et de l'utilisation de pesticides et leurs fréquences, l'exposition à différentes substances potentiellement neurotoxiques (métaux lourds, produits de conservation du bois et solvants) ont été effectuées. Une tendance d'association positive avec la fréquence de l'utilisation des pesticides (insecticides et herbicides) a été observée. De tous les types de pesticides rapportés par les sujets, les personnes atteintes ont plus souvent été exposées aux organochlorés et aux phosphates alkylés. De plus, une exposition professionnelle aux métaux, comme le plomb (RC de 1,9, IC 95 % 1,1 à 3,1), le mercure (RC de 2,0, IC 95 % 0,9 à 4,2) et le zinc (RC de 1,5, IC 95 % 0,9 à 2,4) a été associée à un risque avec l'utilisation des témoins régionaux. Celui-ci n'est toutefois significatif que pour le plomb.

Brown dans son article publié en 1997 considère que ces 2 dernières études sont les deux études les plus fiables à cause du nombre de sujets et de l'évaluation de l'exposition (72).

Plus récemment, Baldi et son équipe (73) ont examiné l'effet de l'exposition aux pesticides sur le risque de la maladie. Les expositions professionnelle et environnementale aux pesticides ont été examinées. Un RC significatif pour l'exposition professionnelle aux pesticides (RC = 2,2, IC 95 % 1,1-4,3) a été trouvé.

Tableau 5 : L'association entre la maladie de Parkinson à l'exposition à des métaux lourds établis dans des études cas-témoin.

Auteurs/année	Reference	Pays	Population étudiée	Al	Cu	Fe	Hg	Mn	Pb	Zn	Autres
Ohlson et al. 1981	99	Sued	91/75				2,40 NS				
Ngim et al.1989	98	Singapore	54/95				8,50 +				
Zayed et al.1990	69	Canada	42/84	16,64+		13,64+		13,64+			
Semchuk et al.1993	70	Canada	130/260	NS			NS	NS			Cyanide NS
Seidler et al.1996	71	Allemagne	380/379		NS		1,30 NS		1,20NS	1,10NS	
Gorell et al.1997	74	Etats unis	144/464		2,46+	1,27NS	0,65NS	10,61+	2,05NS	1,19NS	Pb-Cu: 5,25+
Rybicki et al.199	100	Etats unis	144/464		0,90NS	5,30NS			1,90NS		+

Al= Aluminium; Cu= Cuivre; Fe=Fer; Hg=Mercure; Mn=Manganèse; Pb=Plombe; Zn=Zinc.
NS = Non significative.
+ =Association statistiquement significative.

L'objectif de Gorell et son équipe (74) était d'analyser la contribution de différents facteurs de risque pour la maladie de Parkinson. Les outils, les matériaux, les machines reliées aux emplois ont été pris en compte. Parmi les résultats les plus significatifs, les RC suggèrent que l'exposition professionnelle durant plus de 20 ans au manganèse (RC = 10,63, IC 95 % 1,07-105,99), au plomb et cuivre combinés (RC = 5,25, IC 95 % 1,60-17,25), et au fer et cuivre combinés (RC = 3,69, IC 95 % 1,40-9,71), et l'exposition professionnelle aux herbicides (RC = 4,10, IC 95 % 1,37- 12,23) et insecticides (RC = 3,55, IC 95 % 1,75-7,18), et le travail en agriculture (RC = 2,79, IC 95 % 1,03-7,54) augmentent significativement le risque de développer la maladie de Parkinson. Les expositions durant plus de 20 ans au cuivre (RC = 2,49, IC 95 % 1,06- 5,89) et au plomb et fer combinés (RC = 2,84, IC 95 % 1,07-7,51) augmentent aussi significativement le risque. Il est à noter que l'exposition professionnelle au cuivre et au manganèse, séparément, durant 20 ans et moins n'est pas associée à un risque significativement plus élevé. D'autre part, les expositions professionnelles au plomb et cuivre combinés durant plus de 20 ans (3,9 %), et aux insecticides (8,1 %) contribuent à augmenter la proportion de la maladie dans la population. Ces résultats appuient donc l'hypothèse d'un rôle étiologique pour les herbicides, les insecticides, pour certains métaux et pour le travail en agriculture.

Tableau 6 : L'association entre durée d'exposition à des métaux lourds et la prévalence des syndromes parkinsoniens.

Exposition aux métaux	Prévalence	P	OR	IC à 95%
Manganèse : moins de 20ans	1,5	0,388	0,40	0,05-3,25
Manganèse : plus de 20ans	0,739	0,044	10,63	1,07-105,99
Cooper : moins de 20 ans	7,6	0,708	1,15	0,55-2,41
Cooper : plus de 20ans	3,9	0,037	2,49	1,06-5,89
Lead et cooper : mois de 20ans	2	0,006	5,25	1,60-17,25
Lead et cooper : plus de 20ans	3	0,036	2,84	1,07-7,51
Organophosphorés	6	0,001	3,55	1,75-7,18

OR= Ods ratio (rapport de cote); IC= intervalle de confiance à 95%.

En 2004, le but de Nuti et son équipe (75) était d'identifier des facteurs de risque liés à la maladie de Parkinson La sélection des cas potentiels s'est faite par un congé d'hôpital, une procédure administrative de support pour une invalidité médicale, une médication antiparkinsonienne ou par un neurologue, et ceux-ci ont ensuite été évalués pour confirmer le diagnostic. L'interrogation pour l'exposition portait sur le nombre d'années où le sujet a consommé de l'eau de puits, celles passées en milieu rural et urbain, et l'exposition à des métaux lourds et aux herbicides et aux pesticides. Pour toutes les expositions, de toutes les durées, aucune association positive significative n'a été trouvée. Les auteurs mentionnent que cette divergence avec plusieurs autres études cas-témoins peut être causée par divers facteurs comme des différences dans la population étudiée, par ses méthodes de production agricole ou ses caractéristiques génétiques. La conception de l'étude a pu aussi faire varier les résultats, notamment au niveau du choix des cas et des témoins.

Examiner l'association entre l'exposition aux métaux lourds et aux pesticides et le risque de développer la maladie de Parkinson était le but de Firestone et al. (76). Aucune association significative pour les expositions professionnelle et résidentielle aux métaux lourds et aux pesticides n'a été relevée. Une association significative pour la consommation d'eau de puits durant toute la vie (RC = 1,81, IC 95 % 1,02-3,21) a été trouvée. Ces résultats n'appuient que faiblement l'hypothèse de l'association entre les métaux lourds et les pesticides et la maladie de Parkinson. Ceci peut être dû au fait que la population étudiée est majoritairement urbaine et peu agricole, ce qui peut avoir pour effet de diluer l'exposition et masquer l'association. Les auteurs mentionnent aussi quelques sources d'incertitude. Un biais d'information a pu être causé par la perception des pesticides comme étant un danger volontaire. Étant donné le petit nombre de chaque groupe de durée d'exposition, une erreur de classification a pu faire varier considérablement les résultats. De plus, les traitements commerciaux n'ont pas été répertoriés, ce qui a pu minimiser le risque relié à l'exposition résidentielle.

Wright et Keller-Byrne ont voulu vérifier l'impact de travailler en agriculture, résider en milieu rural ou consommer de l'eau de puits sur le risque de développer la maladie de Parkinson (77. La consommation d'eau de puits durant 30 ans et plus augmente significativement le risque avec un RC de 8,7 (IC 95 % 1,5-52,0).

L'objectif de Dick et son équipe était l'évaluation de facteurs de risque environnementaux pour la maladie de Parkinson dans cinq pays européens (78). Le diagnostic des cas recrutés dans les cliniques médicales a été confirmé par un neurologue, mais pas celui des cas recrutés par le dossier médical. Outre les pesticides, l'analyse de l'exposition touchait les solvants, le manganèse, le fer et le cuivre. L'association avec un de ces facteurs s'est révélée significative. Un haut niveau d'exposition aux pesticides et au manganèse augmente le risque de la maladie.

Dans ses méta-analyses de 2000 et 2001, Priyadarshi et son équipe ont évalué les études portant sur les facteurs de risque environnementaux comme des métaux lourds, des produits chimiques, l'agriculture, résidé en milieu rural, consommé de l'eau de puits et l'exposition aux pesticides (80 ,81). 22 études ont été sélectionnées et examinées. Il s'agissait exclusivement d'études cas-témoins. Parmi les cinq études pour lesquelles la durée de la consommation d'eau de puits est disponible, le risque le plus élevé observé (RC = 3,28, IC 95 % 0,93-11,51) l'a été pour une exposition d'au moins un an. L'exposition à l'agriculture regroupe le travail sur une ferme, vivre sur une ferme ou l'exposition à des animaux de la ferme. Une telle exposition durant plus de 20 ans a révélé un risque maximum de 5,2 (IC 95 % 1,6-17,7) selon les quatre études où l'information était disponible. Une exposition aux pesticides de plus de dix ans entraîne un risque de 5,81 (IC 95 % 1,99-16,97). Cette méta-analyse suggère une augmentation du risque suite à l'exposition à des facteurs environnementaux, soit l'agriculture, la consommation d'eau de puits, résider en milieu rural et l'exposition aux pesticides. Ces facteurs sont étroitement reliés. Les auteurs soulignent donc qu'il sera important de considérer certains aspects lors de futures études, notamment la composition du sol, de l'eau, des pesticides et des

engrais, et leurs modes d'application, ainsi que des différences potentielles au niveau des habitudes des participants.

L'article de synthèse qui suit a été fait par le groupe de Lai en 2002 (82). Il s'agit d'une vue d'ensemble des principaux facteurs de risque professionnels et environnementaux étudiés jusqu'à présent. Il se penche sur les études cas-témoins qui concernent notamment résidé en milieu rural, travaillé en agriculture, consommer de l'eau de puits et l'exposition aux métaux et aux pesticides. Pour ce qui est de l'exposition aux pesticides, toutes les études répertoriées, sauf deux, révèlent une association positive, avec des RC allant de 1,02 à 7,0. Pour la moitié de celles-ci, l'association est significative. De plus, parmi les études ayant évalué la durée de l'exposition, la plupart montrent une corrélation positive avec la maladie. Pour les facteurs reliés au mode de vie, soit résider en milieu rural, travailler en agriculture ou consommer de l'eau de puits, les auteurs soulignent que l'interprétation des résultats est plus difficile, car ils sont plus variés. D'après eux, ces facteurs pourraient être reliés à l'exposition aux pesticides, mais aussi à d'autres neurotoxines présentes dans l'environnement. D'autre part, des études ont montré une association avec l'exposition à long terme à certains métaux comme le manganèse, le cuivre, le mercure, le plomb, le fer, le zinc, l'aluminium et certains amalgames et mélanges. Certaines de ces expositions étaient reliées à la profession. Les méthodes d'évaluation, les critères diagnostiques, l'évaluation de l'exposition et la sélection des témoins rendent la comparaison des facteurs environnementaux et professionnels difficile entre les différents pays. Selon cet article de synthèse, en toute vraisemblance, l'exposition aux pesticides, résider en milieu rural et l'exposition à des métaux lourds surtout à long terme ou à fortes doses, est un facteur pouvant mener au développement de la maladie.

Dans notre étude, la prévalence des syndromes extrapyramidaux est presque identique (8,8 et 7,5 %) au niveau des 2 mines prospectées. cette prévalence est nettement supérieur à celle rapporté dans la littérature (80 ,81). Le parkinson toxique commence à un âge plus précoce par rapport à la MPI ; en effet L'âge moyen des sujets atteints est compris entre 35 et

39 ans (toute atteinte extrapyramidale confondue) avec des âges extrêmes allant de 25 ans à 57 ans. Quatre vingt douze pour cent des sujets atteints sont de sexe masculin. Cette constatation

trouve son explication dans le fait que les employés des mines sont exclusivement de sexe masculin. Les 2 femmes touchées sont retrouvées parmi les habitants limitrophes des mines prospectées. La prévalence de la consanguinité dans la population étudiée est retrouvée très élevée (30,4%) ce qui pourrait être expliqué par des relations sociales qui encouragent le mariage entre les riverains des mines.2 cas du PT ont été retrouvé parmi le corps administratif ce qui signifierait une forte pollution de l'air et des eaux.

Plus de 50% des sujets atteints ont au moins 5 ans d'exercice, ce qui rejoigne les données de la littérature (80 ,81).Le manganèse est incriminé dans 48 %. Le cuivre est en 2ème niveau avec un pourcentage de 13 %. Dans la littérature médicale c'est principalement le manganèse et les organophosphorés qui sont incriminés avec beaucoup d'évidence (81).

Les syndromes parkinsoniens sont le mode de révélation du parkinsonisme toxique dans 57 % des cas. Ils sont caractérisés par 2 éléments principaux :

- La prédominance de la forme akinétique (54%) ;
- La faible réponse clinique (62%) à la L-dopa ;

Ces 2 constations sont également rapportées par plusieurs auteurs (75 , 77 ,80 ,81 , 82).

Les dosages des principaux métaux lourds dans le sang, les urines et les cheveux des sujets inclus devraient nous permettre de faire des corrélations cliniques et biologiques. Nous ns disposons que des résultats validés des dosages plasmatiques des 7 premiers sujets de chaque groupe. Des taux élevés du manganèse plasmatique ont été retrouvés dans le groupe 1. Les tests statistiques de comparaison (Chi2) ne sont pas applicables dans notre cas vu le faible effectif des groupes (7sujets par groupe). Après la réalisation de tous les dosages prévus ; nous serons capables de réaliser des comparaisons entre les différents groupes et nous pouvons ainsi

se prononcer avec évidence sur l'origine présumée du parkinson toxique au Sud du Maroc.

IV. Le parkinson toxique

1. Syndromes parkinsoniens au manganèse

Le manganèse est très répandu dans la nature mais n'existe jamais à l'état libre. On le trouve dans de nombreux minerais, le plus important étant la pyrolusite (MnO_2). C'est un oligoélément essentiel, susceptible de moduler l'activité de certaines enzymes (par exemple superoxyde-dismutase, pyruvate-carboxylase). Il est nécessaire pour la formation du tissu conjonctif et du tissu osseux, et intervient dans le métabolisme normal des acides aminés, des lipides et des glucides (101). Le manganèse arrive au cerveau en passant la barrière hématoencéphalique, et la majeure partie est excrétée par voie biliaire (102). Le manganèse présente une haute affinité pour les organes riches en mitochondries et surtout en neuromélanines, expliquant sa neurotoxicité avec atteinte élective des noyaux gris centraux (103).

Les principales activités industrielles susceptibles de provoquer une exposition des travailleurs au manganèse sont énumérées ci-après (104).

- L'extraction des minerais de manganèse (mines à ciel ouvert ou souterraines), leur concassage et leur transport.
- L'industrie métallurgique, qui utilise le minerai de manganèse pour produire différents alliages et le manganèse métal.
- Certaines opérations de soudage nécessitant l'emploi d'électrodes dont l'enrobage ou l'alliage constitutif contient du manganèse.

- La fabrication de piles sèches (bioxyde de manganèse).
- L'industrie chimique. Le manganèse et ses composés sont utilisés comme catalyseurs dans diverses réactions chimiques.
-
- La production de divers composés du manganèse utilisés comme colorants (verre, céramique), pesticides (par exemple éthylène-bisdithiocarbamate de manganèse ou manèbe) et additifs alimentaires pour bétail ou entrant dans la composition d'engrais, de produits pharmaceutiques, de siccatifs pour peintures, de produits de conservation du bois et de traitement du cuir.

En milieu professionnel, l'intoxication chronique par le manganèse résulte essentiellement de l'inhalation de poussières de différents composés du métal. On considère que tous les composés inorganiques du manganèse sont susceptibles d'engendrer les effets toxiques (102, 103, 104, 105). Le principal organe cible du manganèse est le système nerveux central, en particulier le système extrapyramidal (101 ,106). Sa neurotoxicité repose sur le passage de la forme bivalente du manganèse à la forme trivalente favorisant l'auto-oxydation de la dopamine avec sur le plan histologique une diminution marquée des fibres myélinisées et une prolifération des astrocytes touchant surtout le pallidum et le striatum (106,107). Le tableau clinique (appelé manganisme), qui présente de nombreuses similarités avec le syndrome de Parkinson, peut comprendre tout une constellation de symptômes comportementaux et neurologiques (108 ,109) tels que : anorexie, asthénie, instabilité émotionnelle, troubles de la mémoire et modification des performances mentales, sensation de fatigue et besoin de sommeil, parfois insomnie ou inversion du rythme du sommeil, tremblement des extrémités, surtout intentionnel (contrairement à la maladie de Parkinson caractérisée par un tremblement au repos) et entraînant progressivement des modifications caractéristiques de l'écriture, difficulté de la

marche, perte de l'équilibre, impossibilité de résister à la rétropulsion, dysarthrie, akinésie et faciès figé, dystonie, sialorrhée, hyperémotivité (rires et pleurs spasmodiques), modification de la libido et éventuellement psychose maniacodépressive.

Classiquement, on distingue trois phases dans l'évaluation de l'intoxication manganique (104 ,110) :

- **Phase prodromale** : caractérisée par une symptomatologie vague comportant anorexie, asthénie, somnolence, insomnie, myalgie, céphalées, troubles de la sexualité ;
- **Phase clinique précoce** : caractérisée par l'apparition de manifestations extrapyramidales : dysarthrie, troubles de la coordination, tremblement, faciès figé, réflexes tendineux exagérés, hyperémotivité ;
- **Phase d'état** : marquée par d'importants troubles psychomoteurs associés à une atteinte extrapyramidale sévère.

La latence entre le début de l'exposition et l'apparition des premiers symptômes de manganisme est très variable : quelques mois à plus de 10 ans (104).

Tableau 7: Résumé des observations effectuées parmi des travailleurs exposés au manganèse.

Auteurs	Année	Activité professionnelle	Effets observés	Niveaux d'exposition (poussières inhalées)
Flinn et al.	1941	Mine de manganese	Manganisme	10-30 mg/mm3
Ansola et al.	1944	Mine de manganese	Manganisme	62,5-250 mg/mm3
Rodier et al.	1955	Mine de manganese	Manganisme	250-450 mg/mm3
Schuler et al.	1957	Mine de manganese	Manganisme	1,5-16 mg/mm3
Wasserman et al.	1961	Mine de manganese	Manganisme	2-220 mg/mm3
Whitlock et al.	1966	Production de ferromanganese	Manganese	0,1-4,7 mg/mm3
Tanaka et al.	1969	Divers usines	Mine de manganese	1-5 mg/mm3
Smyth et al.	1973	Production de ferromanganese	Manganisme	0,12-13,3 mg/mm3
Suzuki et al.	1973	Production de ferromanganese	Tremblement	1-4,9 mg/mm3
Chandra et al.	1981	Soudeurs	Tremblement Diminution temps de réaction	0,5-2,6 mg/mm3
Roels et al.	1987	Production de sels et d'oxydes de manganèse	Tremblement	0,046-10,84 mg/mm3
Huang et al.	1989	Production de ferromanganèse	Syndrome extrapyramidal	20-28,8 mg/mm3

Tableau 7: Résumé des observations effectuées parmi des travailleurs exposés au manganèse.

Auteurs	Année	Activité professionnelle	Effets observés	Niveaux d'exposition (poussières inhalées)
Chia et al.	1993	Concassage du minerai de manganèse	Manifestations neurologiques précliniques	0,02-0,46 mg/mm3
Kaji et al.	1993	Production de manganèse	Instabilité posturale	1,59-3,45 mg/mm3
Lucchini et al.	1995	Production de ferro- et silicomanganèse	Manifestations neurologiques précliniques	0,02-11,48 mg/mm3
Roels et al.	1999	Production de piles sèches	Manifestations neurologiques précliniques	1,5-16 mg/mm3
Lucchini et al.	1999	Production de ferro- et silicomanganèse	Manifestations neurologiques précliniques	0 ,06-0,24 mg/mm3

Les examens anatomopathologiques réalisés chez des sujets décédés suite à une intoxication chronique au manganèse ont surtout mis en évidence des lésions dégénératives dans certains ganglions de la base (noyau caudé, putamen et globus pallidus). En revanche, la substance noire, qui est le site principal des lésions morphologiques dans la maladie de Parkinson, est rarement lésée dans le manganisme chronique (103 ,106 ,107).

L'intensité d'exposition au manganèse susceptible d'induire des manifestations neurologiques débutantes chez les sujets les plus sensibles n'est pas encore bien établie (107). Il existe manifestement d'importantes différences dans la sensibilité individuelle au manganèse (105). Suite à la recommandation de l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) aux États-Unis, on a, pendant de nombreuses années, estimé qu'une exposition aux poussières de manganèse (poussières dites totales) de l'ordre de 5 mg/m3 prévenait tout risque d'intoxication et cette valeur fut longtemps adoptée comme valeur limite d'exposition dans la majorité des pays occidentaux (104). Cependant, déjà en 1980, une revue de la littérature effectuée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (111) concluait que le seuil d'action neurologique est probablement inférieur à 1 mg/m3. Des études épidémiologiques pratiquées parmi deux cohortes de travailleurs exposés au manganèse, l'une dans une usine de production de sels de manganèse (112) et l'autre dans une entreprise de fabrication de piles sèches (113), sont en faveur de cette conclusion. Il a été constaté qu'une exposition de l'ordre de 1 mg/m3 (poussières totales) ou 250 µg/m3 (poussières respirables) pendant moins de 10 ans en moyenne peut engendrer chez certains travailleurs des modifications neurologiques infracliniques (tremblement léger des extrémités, altération des performances psychomotrices). Une étude plus récente (114) réalisée parmi des travailleurs dans la production de piles sèches a aussi démontré que certaines altérations psychomotrices (temps de réaction, tremblement de la main) n'étaient pas réversibles lors de la réduction de l'exposition. L'altération de la coordination œil main était réversible lorsque l'exposition (poussières totales) était réduite de 0,80 à 0,25 mg/m3 au cours des 8 années précédant la réévaluation des travailleurs.

Dans le cadre d'une surcharge en manganèse, les pallidums en hypersignal T1 apparaissent avec un signal T2, Flair et diffusion normal et ne prennent pas le contraste (97). Il n'existe pas de corrélation entre le taux sanguin de manganèse et l'intensité de l'hypersignal (115 ,116) mais l'hypersignal T1 peut parfois s'étendre au putamen, au noyau caudé, au locus niger, aux cortex occipital et frontal (117). L'hypersignal T1 bipallidal serait d'autant plus spécifique d'une surcharge en manganèse en cas d'association à un hypersignal homogène de l'antéhypophyse (117). Récemment, Stepens et al. (118) ont décrit une série de patients avec une intoxication au manganèse dont l'origine était la préparation artisanale d'une drogue psychostimulante : la méthcathinone. Cliniquement, ces patients avaient des syndromes parkinsoniens atypiques et un hypersignal T1 bipallidal. Ces constations neuroradiologiques suggèrent que ces perturbations neurologiques peuvent résulter d'une altération fonctionnelle des neurones postsynaptiques dans le corps strié et le globus pallidus plutôt que d'une déplétion en dopamine dans le corps strié, comme cela a été observé à l'autopsie d'hommes et de primates sévèrement intoxiqués au manganèse (107). Dans notre travail, 3 patients du groupe exposés et malades ont bénéficié d'une IRM encéphalique qui a objectivé chez les 3 patients un hypersignal des pallidums sur les séquences T1 ,T2 et Flair .

Les perturbations biologiques initiales responsables du manganisme doivent encore être élucidées. Plusieurs hypothèses ont été formulées : auto-oxydation de la dopamine médiée par le couple Mn2+/Mn3+, avec production de formes activées de l'oxygène conduisant à la mort neuronale (112); altération de la régulation du calcium mitochondrial avec inhibition des phosphorylations oxydatives ; augmentation sélective de l'activité du cytochrome P450 dans les mitochondries du corps strié ; formation du radical glutathionyl ; lésions excitotoxiques secondaires à la capacité du manganèse d'altérer le métabolisme oxydatif (119). L'inhibition de la captation des amines endogènes par les synaptosomes, la modification de l'activité d'enzymes impliquées dans leur synthèse et leur catabolisme sont d'autres hypothèses avancées pour expliquer la neurotoxicité centrale du manganèse (120).

2. Les Syndromes parkinsoniens aux organophosphorés

Les pesticides sont discutés comme de possibles facteurs de risque environnementaux dans certains syndromes parkinsoniens (121). Les intoxications par exposition cutanée aux pesticides sont suspectées mais leur imputabilité dans l'étiologie des syndromes parkinsoniens reste débattue (121 ,122). Les intoxications aigues par inhalation sont exceptionnelles et apparaissent au décours d'une ou plusieurs pulvérisations d'insecticide (121). L'atteinte neurologique y est caractérisée par l'apparition rapide et différée (deux jours en moyenne après la pulvérisation) d'un syndrome extrapyramidal modérée à sévère symétrique, associant une akinésie, une instabilité posturale, une hypertonie, un tremblement de repos et une hypophonie. Il peut être précédé ou accompagné de mouvements anormaux involontaires, en particulier, de dystonies focales affectant le cou, le tronc ou les membres inférieurs et ne répondant pas à la lévodopa. L'amélioration spontanée est habituelle deux jours à une semaine après l'arrêt de l'exposition au toxique (122 ,123 ,124).

Les effets à long terme des expositions prolongées à des pesticides (en général en association, contenant fréquemment des organophosphorés) sont décrits dans de nombreuses études épidémiologiques cas-témoins concernant la maladie de Parkinson. Les résultats sont concordants en faveur d'une plus grande prévalence dans les zones rurales (odds ratio (OR) : 1,56 ; intervalle de confiance (IC) : 1,18–2,07) caractérisées par l'importante utilisation de pesticides (125). Des troubles cognitifs, des syndromes anxiodépressifs et des atteintes du système nerveux périphérique sont fréquemment associés au syndrome extrapyramidal (126 ,127 ,128 ,129).

Chez le rat, l'absorption transdermique des organophosphorés s'accompagne d'une inhibition prolongée de l'acétylcholinestérase cérébrale. Cette inhibition influencerait directement les interneurones cholinergiques striataux qui renforcent les efférences

gabaergiques de la voie striatopallidale indirecte avec pour conséquence une hyperactivité du complexe pallidum interne-substance noire réticulée et une akinésie (130 ,131 ,132).

D'autres travaux réalisés chez l'animal suggèrent que les insecticides modifient l'activité dopaminergique au sein même du striatum. Selon Vaccari et Saba, la cible des pesticides pourrait être les transporteurs vésiculaires de la dopamine (133). Selon Elwan, les pyrèthres à faible dose augmentent l'activité des transporteurs de la dopamine (DAT) de 30 % chez la souris, favorisant leur sensibilité aux neurotoxiques comme le MPTP. A plus fortes doses in vivo, ils conduisent à l'apoptose des cellules dopaminergiques (134).

3. Les Syndromes parkinsoniens au plomb

Le plomb est un métal gris bleuâtre malléable. Il en existe quatre isotopes naturels 204Pb, 206Pb, 207Pb et 208Pb. Leur abondance relative dans la nature est respectivement de 1,48 %, 23,6 %, 22,6 % et 53,6 % (135).

Les principales activités entraînant des expositions professionnelles au plomb sont la métallurgie du plomb, celle du zinc, la fabrication et la récupération de batteries d'accumulateurs. L'absorption des vapeurs et des fumées de plomb est essentiellement respiratoire. La valeur limite de moyenne d'exposition (VME) au plomb réglementairement applicable aux concentrations atmosphériques mesurables en milieu de travail est de 100 µg/m3, en France (136).

L'exposition répétée au plomb produit des effets nocifs dans de nombreux organes et tissus. Les principaux sont neurologiques, néphrologiques et hématologiques. L'atteinte neurologique centrale est l'effet le plus constant, Les manifestations cliniques sont polymorphes

: délire, hallucinations, déficit moteur et/ou sensitif focalisé, tremblement et rigidité extrapyramidale, amaurose, coma, et convulsions (135 ,137).

Les mécanismes des effets neurotoxiques du plomb sont encore mal connus. Plusieurs modes d'action sont proposés : compétition du plomb avec le calcium et blocage des canaux calciques, inhibition de la Na+/K+-ATPase membranaire, effets sur la transmission

neuroexcitatrice glutamatergique, en particulier sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) ; la croissance, la différenciation et la survie des neurones pourraient également être indirectement altérées, du fait d'effets toxiques du plomb sur les cellules gliales (138).

4. Les Syndromes parkinsoniens à l'aluminium

L'aluminium est le troisième élément constitutif de l'écorce terrestre et l'élément métallique le plus abondant. Présent dans tous les milieux environnementaux sous forme de sels et d'oxydes, ses propriétés physico-chimiques en font également un métal très utilisé pour des applications diverses : bâtiment, transports, emballage, agroalimentaire, ustensiles de cuisine, pharmacie, chirurgie, cosmétologie, et traitement des eaux d'alimentation (139).

Les populations les plus exposées restent actuellement les patients dialysés, les consommateurs d'antiacides au long cours, et les professionnels de l'aluminium. Les effets toxiques de l'aluminium, révélés lors de fortes expositions chroniques, sont essentiellement neurologiques (encéphalopathie, perturbations des fonctions psychomotrices), osseux (ostéomalacie) et hématologiques (anémie microcytaire). L'aluminium est responsable également de réactions immunologiques et allergiques. D'autres effets suspectés n'ont pas été confirmés, il s'agit en particulier de l'atteinte des noyaux gris centraux et la maladie d'Alzheimer (135,137 ,138 ,140).

Chez l'animal, l'aluminium engendre des modifications neurocomportementales (diminution de l'activité et de la coordination motrice, défaut d'apprentissage), des changements histopathologiques dans le cerveau (vacuolisation cytoplasmique et/ou nucléaire, dégénérescences neuronales), et des perturbations des processus biochimiques (cascade des seconds messagers, dommages oxydatifs, activités enzymatiques cholinergiques). Ces effets ont été observés avec différents sels d'Aluminium et différentes voies expérimentales (intracérébrale, intrarachidienne, orale dans l'eau potable ou l'aliment) suggérant que tous les types d'apports en Aluminuim une fois dans l'organisme puissent contribuer à la survenue de ces effets (140, 139,140).

5. Syndromes parkinsoniens au disulfure de carbone

Le sulfure de carbone, de formule chimique CS2, est un solvant très toxique, utilisé en chimie pour dissoudre de nombreux composants organiques, ainsi que le soufre, le phosphore blanc, le sélénium, le diode, le caoutchouc ou les résines et les cires. Il est aussi utilisé comme intermédiaire de synthèse dans la fabrication de nombreux composés organiques soufrés : agents de vulcanisation du caoutchouc, produits pharmaceutiques, produits phytosanitaires (fongicides, insecticides) (141). Dans l'intoxication au sulfure de carbone, l'atteinte striopallidale peut provoquer un syndrome parkinsonien et les lésions du néostriatum des mouvements choréoathétosiques (142 ,143).

6. Les Syndromes parkinsoniens au méthanol

Les perturbations déterminées par une intoxication au méthanol altèrent, entre autres, plus sélectivement le putamen, les nerfs optiques et le cortex cérébral (126). Un tableau

parkinsonien et de dystonie peut faire partie des conséquences de la nécrose bilatérale du Putamen, associé parfois à une cécité (144 ,145). L'IRM encéphalique dans les atteintes diffuses, montre un hypersignal en T2 de la substance blanche avec un signal diminué des noyaux gris centraux donnant un aspect dédifférencié à l'ensemble de l'image du cerveau (146).

7. Les Syndromes parkinsoniens au cyanure

L'empoisonnement au cyanure est accidentel ou par suicide. Le taux de mortalité après une intoxication aigue est extrêmement élevé). Les très rares survivants peuvent présenter des perturbations parkinsoniennes au décours de la période du coma. Des éléments dystoniques et des troubles démentiels peuvent s'y associer. Il existe une destruction du Putamen et du Pallidum avec une atrophie du cervelet (147).

8. Les Syndromes parkinsoniens au monoxyde de carbone

Le syndrome parkinsonien représente la séquelle neurologique tardive la plus fréquente et la plus anciennement connue de l'intoxication oxycarbonée. Son pronostic est mauvais et la Dopa est inefficace (148,149). De nombreuses lésions cérébrales ont été observées au stade chronique d'une intoxication au Monoxyde de carbone : lésions diffuses de la substance grise, de la substance blanche et des ganglions de la base, dégénérescence corticale, lésions de l'hippocampe et du globus pallidus (150).

Conclusion

Cette étude multidisciplinaire qui a réuni des cliniciens, des biologistes, des biochimistes et des pathologistes, a permis de démontrer clairement l'existence du parkinsonisme toxique au Sud du Maroc ; notamment à Imini dans la région de Ouarzazate. Les auteurs soulignent la fréquence et la gravité des expositions toxiques aux métaux ; en particulier le manganèse.

Les auteurs soulignent aussi les difficultés retrouvées au cours des enquêtes sur le terrain. Les démarches administratives très astreignantes pour obtenir les autorisations prennent énormément de temps et constituent une contrainte majeur à l'avancement de toutes les études sur le terrain. Nous mettons aussi le point sur les conditions de travail au sein des mines Marocaines et le manque du contrôle sanitaires et des mesures de prévention de ces maladies professionnelles.

La réalisation de tous les dosages au niveau des différentes échantillons, notamment ceux effectués au niveau des cheveux, permettra de bien se prononcer sur la prévalence des différentes expositions présumées dans la genèse du parkinsonisme.

L'étude expérimental chez l'animal, dernière étape du projet, est en cours et permettra sans doute de repérer le modèle neurotoxique sous tendant cette pathologie.

Nous envisageons de continuer ce travail afin de cartographier avec précision les zones d'exposition aux métaux lourds, de mettre en place des mesures de dépistage des cas d'intoxication, et surtout d'instaurer des mesures de prévention de telles expositions et intoxications au voisinage des mines à risque.

Nous comptons à la lumière de cette étude d'établir des recommandations à transmettre aux responsables sanitaires, des milieux industriels, miniers et aux autorités compétentes afin :

- D'améliorer les conditions de travail au sein des mines Marocaines,
- Obliger les ouvriers et les employés à l'utilisation des équipements de protection,

- Assurer des visites de contrôle sanitaire régulières par des médecins indépendants des sociétés qui gèrent les mines,
- Bien traiter les déchets et les produits anciens, ainsi que les eaux de ruissellement des mines.

Résumé

Résumé :

Les syndromes parkinsoniens d'origine toxique font partie des atteintes secondaires des noyaux gris centraux. Leur première description revient à Radier en 1955 chez des mineurs au sud du Maroc. Les aspects épidémiologiques, cliniques, toxicologiques et histopathologique de certains syndromes parkinsoniens toxiques au sud du Maroc sont développés dans cette étude. Il s'agit d'une étude prospective sur le terrain concernant les fonctionnaires, les ouvriers et les habitants limitrophes de 2 mines au sud du Maroc, ainsi que des patients recrutés du service de Neurologie universitaire du CHU Med.VI de Marrakech. Les résultats de l'étude concernent 4 groupes de patient : G1: 30 patients exposés et malades, G2: 30 patients exposés et non malades, G3: 30 patients non exposés et malades G4: 30 patients non exposés et non malades. L'étude concerne 3 paramètres: l'examen neurologique; une étude toxicologiques dans le sang ; les urines et les cheveux ; ainsi qu'une étude toxicologique de l'environnement. Les résultats constatés au niveau de la première mine (extractant principalement le Manganèse) montrent que 5, 7% de la population présente un syndrome parkinsonien ; au niveau de la 2ème mine (extraction principalement le Cobalt), ce pourcentage est de 4.5%. Les dosages biochimiques montrent un taux élevé du manganèse au niveau des différents prélèvements, ainsi qu'un taux élevé des métaux lourds dans l'environnement. Le manganèse et l'exposition la plus représenté, ce qui concorde avec les données de la littérature. La particularité de nos constations est la faible amélioration des signes cliniques sous L-dopa. Les auteurs soulignent la gravité des expositions toxiques aux métaux en particulier le manganèse et proposent un listing des différentes expositions et une cartographie des zones à risque au Maroc.

Mots-clés : Syndromes parkinsoniens, métaux lourds, clinique, toxicologie, manganèse.

Abstract:

Extrapyramidal syndroms related to toxic origins are due to focal lesions of the basal ganglia. Rodier has described in 1955 extrapyramidal signs in minors working in the south of Morocco. The epidemiological, clinical, toxicological and histopathological aspects of toxic extrapyramidal syndroms in the south of Morocco are developed in this study. It is a prospective study concerning the workers and the habitants bordering on 2 mines in the south of Morocco. The results of the study concerned 4 groups of patients: G1: 30 exposed and sick, G2: 30 exposed and not sick, G3: 30 non exposed and sick G4: 30 non exposed and not sick,. The study includes 3 parameters: the neurological examination; a toxicological study in blood; urines and the hair; as well as a toxicological study of the environment. The results noted on the first mine (extracts mainly Manganese) show that 5, 7% of the population present a parkinson's syndrome; on the level of the 2nd mine (extracts mainly Cobalt), this percentage is of 4.5%. Biochemical samples showed a high rate of manganese on the various biologic samples, as well as a high rate of heavy metals in the environment. Manganese was the more represented, which agrees with the data of the literature. The majority of patients did not improve the clinical signs under L-dopa. The authors underline the gravity of the toxic exposures to metals particularly manganese and propose a listing of the various exposures as well as a cartography of the zones of risk in Morocco.

Key words: Parkinson syndroms, heavy metals, physical examination, toxicological sampling, manganese

ملخص:

تنتج أعراض مرض الشلل الرعاش المصاحبة لبعض التسممات عن خلل مباشر يصيب الخلايا الدماغية لأسفل المخ.يعود أول وصف لمثل هذه الحالات إلي العالم رودي الذى كان قد وصف سنة 1955 أعراض مرض الشلل الرعاش عند بعض مستخدمي المناجم في جنوب المغرب.المبتغى من هدا البحث هو تحديد الجوانب الإحصائية،السريرية،التسممية والتشريحية لحالآت مرض الشلل الرعاش الناتجة عن التعرض لبعض المعادن التقيلة عند عاملي المناجم بجنوب المغرب؛ وهذا من خلال دراسة تتبعية فى الميدان والتى همت مستخدمي،وعمال المناجم،إلى جانب السكان المجاورين للمناجم.كما شملت الدراسة بعض الحالات الواردة على مصلحة أمراض الدماغ و الأعصاب بمستشفى إبن طفيل بمراكش. جميع الحالات المسطقطبة تم توزيعها على أربع مجموعات؛م1: حالآت معرضة و مصابة،م2:حالآت غير معرضة و غير مصابة، م3:حالآت معرضة و غير مريضة،م4:حالآت غير معرضة و مصابة. البحث هم كلا من الجوانب الإحصائية،السريرية، ثم البحث عن نسب المعادن التقيلة : المنغنيز، الحديد،النحاس،البلمب والفضة؛ في عينات من دم و بول و شعر الحالات المدروسة.كما شملت الدراسة عينات من التربة والنباتات والمياه مأخودة بمحاداة المناجم.النتائج التى أسفرت عنها الدراسة أبرزت أن نسبة 5.7% من عاملي المنجم الأول مصابة بأعراض مرض الرعاش، وبلغت هده النسبة 4.5% من عاملي المنجم الثاني. جميع العينات المختبرة أفرزت نسبا عالية من المنغنيز، فى حين أن نسب المعادن الأخرى؛الحديد،النحاس،البلمب والفضة؛ كانت عادية، وهذا ما يتوافق مع نتائج بعض الأبحاث الدولية المشابهة. فى الأخير نود أن نشير من خلآل هذه الدراسة إلى خطورة هذه الحالات ونطمح مستقبلا في إحصاء جميع المعادن التقيلة السامة والمناجم في جنوب المغرب.

كلمات أساسية : الشلل الرعاش – المعادن التقيلة – سريري – توكسيكولوجي – منغنيز

Annexes

PROGRAMME THEMATIQUE D'APPUI A LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

PROTARS III

Appel à propositions 2002

Accepté le 02 septembre 2003

(Seul projet accepté sur les 4 facultés de médecine du Maroc)
(Cf. copie du CNRST)

I – Identification

***N° :* 6. 3 & 1.4.**

Champs disciplinaire : Sciences* médicales & Sciences exactes et naturelles** ***Durée :

3 ans

***Discipline scientifique :* Sciences de la santé publique & Sciences biologiques**

Intitulé du projet :

Evaluation clinique, biochimique et étiopathogénique des syndromes extrapyramidaux d'origine toxique dans le sud Marocain

Mots clés définissant le projet : Syndromes extrapyramidaux Toxiques, métaux lourds, épidémiologie, toxicologie, physiopathologie, modèle animal.

II – RESPONSABLE DU PROJET

Nom: .

.**KISSANI**.....*Prénom.*……Najib……

Fonction: Professeur habilité.....

Grade : ……*A*……

Equip , Laboratoire de Neurophysiolologie, faculté de Médecine, Université Cadi Ayyad**,** Marrakech.

Département :… **Médecine (Neurologie)**

Etablissement: **Faculté de Médecine de Marrakech**.....

Adresse: **Faculté de Médecin. BP 7010, Sidi Abbad. Marrakech 40 000**.....

Ville: **Marrakech.....**

Tél : **063. 081035.....** *Fax :* **044. 43 28 87....** *E mail:* **kisnajib@hotmail.com.....**

III- Présentation du projet

3-1- Description du projet (état de l'art et problématique).

Les constatations hospitalières et de consultations au service de neurologie de l'hôpital El Razi ont montré que les syndromes extrapyramidaux [maladie de Parkinson idiopathique (MPI) et syndromes extrapyramidaux toxiques (SPT) ou autres] sont fréquents dans la ville de Marrakech et sa région. Alors que la MPI affecte des classes d'âge avancées (65 ans), les SPT, qui ne sont pas rares, touchent et handicapent une classe d'âge relativement jeune (40 ans) et la dopathérapie demeure inefficace (Calne, 1995 ; Pal et al., 1999). Ces syndromes sont essentiellement attribués, selon certains auteurs (Gorell et al. 1999 ; Ashner, 2000) à une intoxication chronique par le Mn. D'autres substances dont le Cu, Zn, Pb, Hg, Fe sont également incriminées dans la genèse de ces syndromes extrapyramidaux toxiques (Dexter et al., 1992 ; Gorell et al., 1999). Au Maroc, au sud et notamment dans la région du Marrakech et de Ouarzazate, il existe de nombreuses mines de manganèse et de cuivre, Plomb et Zinc, …etc. Certaines de ces mines sont exploitées par des sociétés et d'autres sont abandonnées (Chronique de la recherche minière n° 531-532, 1998). Nos travaux antérieurs montrent une forte pollution des sols et des plantes se trouvant au voisinage de ces sites métallifères (Bitton *et al*., 1999 ; Boularabah *et al*., 2002). L'unique étude réalisée au Maroc par Rodier en 1955 rapporte chez des mineurs du sud marocain, une intoxication manganique avec un tableau clinique dominé par la symptomatologie extrapyramidale.
Le présent projet propose de réaliser une étude épidémiologique et clinique chez des sujets montrant des signes d'affection afin de déterminer la prévalence des syndromes extrapyramidaux d'origine toxique par rapport aux symptômes parkinsoniens idiopathiques. Une approche analytique basée sur le dosage des métaux lourds incriminés dans la genèse de la maladie sera faite aussi bien sur les échantillons biologiques (sang, urine, cheveux…) prélevés chez des sujets malades que sur des échantillons prélevés sur les sites d'exposition (sol, eau, plantes..). La confirmation des résultats sera effectuée par l'intermédiaire d'une expérimentation animale. Une étude histologique combinée à une étude biochimique permettront de vérifier chez le modèle animal, la nature des disfonctionnements (cytologique et/ou biochimique) occasionnés l'exposition à différents toxiques.

L'analyse de tous les résultats recueillis permettra de dégager un certain nombre de conclusions et de recommandations afin de prévenir l'apparition de ces affections chez les populations à haut risque.

3-2- Objectifs

- Confirmer la présence des syndromes extrapyramidaux toxiques (métaux lourds) et apprécier leur fréquence au sein de tous les syndromes extrapyramidaux rencontrés dans le sud Marocain.

- Déterminer les facteurs d'exposition chez les patients afin d'établir une cartographie des zones contaminées par les mines avoisinantes par des tests chimiques et microbiologiques.

- Rassembler et analyser les différents aspects sémiologiques de la MPI ainsi que des SPT du sud Marocain et les comparer par rapport aux autres syndromes extrapyramidaux du reste du Maroc, et ceux rapportés par la littérature.

- Etudier les profils sémiologiques, évolutifs et pronostiques des MPI et des autres syndromes extrapyramidaux toxiques.

- Apporter par le biais d'études analytiques précises (dosage des métaux lourds, histologique et biochimique) des confirmations scientifiques quant à l'implication des métaux lourds dans l'induction des SPT
- Evaluer sur le modèle animal l'étendue des lésions au niveau des noyaux gris centraux et les dysfonctionnements métaboliques impliqués dans la biosynthèse de la dopamine.

3-3- Méthodologie :

- Etude épidémiologique et clinique chez des sujets manifestant les syndromes extrapyramidaux et recueil d'informations sur leur milieu familial et socio-professionnel.

- Etude des analyses par spectroscopie d'absorption atomique, des différents échantillons biologiques en quête de contamination par les métaux lourds en question.

- Echantillonnage et recherche de ces métaux lourds dans les différentes sources de contamination (habitat, lieu de travail…etc.).

- Etude histologique chez l'animal de laboratoire exposé en chronique aux différents toxiques incriminés dans l'induction des SPT.

- Dosages biochimiques de la dopamine et des enzymes de son métabolisme en vue de déceler les disfonctionnement métaboliques occasionnés par l'exposition à ces métaux lourds. Cette étude sera réalisée également chez l'animal de laboratoire.

3-4- Plan de travail et calendrier d'exécution :

Cette étude comportera trois approches réalisées sur trois années:

Première année :

Une approche épidémiologique et clinique réalisée chez des sujets répartis en trois groupes:

- Le 1er groupe (G1) comportera 30 patients qui se présenteront en consultation ou en hospitalisation, avec un syndrome extrapyramidal, toute forme confondue ; ce groupe sera subdivisé après le dosage des produits toxiques en MPI et en syndromes extrapyramidaux toxiques,
- le 2eme groupe (G2), comportera 30 cas témoins sains et non exposés aux différents produits toxiques incriminés,
- le 3eme groupe (G3), comportera 30 cas témoins sains et exposés aux différents produits toxiques incriminés : 15 mineurs exposés plus de 2 ans, et 15 personnes ayant consommé de l'eau supposée contaminée pendant plus de 2 ans.

Ces 3 groupes seront matchés par rapport à l'âge et au sexe. Des informations relatives à l'identité, au mode de vie, aux facteurs d'exposition, aux signes fonctionnels…etc. seront recueillies. (Cf. formulaire-1). Afin de mieux apprécier le degré de l'handicap et de juger de l'évolution, tous les patients bénéficieront d'un scoring UPDRS et d'une échelle de Hoen and Yahr (Cf. formulaire-2). Quant à l'évaluation de la dépression, elle se fera grâce à l'échelle DSM VI Revised .

Chez les différents sujets des trois groupes des prélèvements de sang, urine, cheveux…seront effectués en vue de rechercher les métaux lourds (Mn, Cu, Fe, Hg et Pb).

Deuxième année

Analyse des métaux lourds chez les personnes atteintes des syndromes extrapyramidaux :
Les prélèvements biologiques faits chez les individus des groupes G1, G2 et G3 seront traités puis analysés par spectroscopie d'absorption atomique afin d'identifier et quantifier les métaux lourds qu'ils renferment.
Evaluation des risques liés à la pollution de l'environnement (sols, plantes, eaux) par les métaux lourds :
Des prélèvements d'eau (eaux de puits, ruisseau…) de sols, de végétation (plantes médicinales, potagères….) seront réalisés au niveau des zones d'agglomération situées à proximité des lieux d'origine des personnes contaminées. Des tests chimiques et microbiologiques seront appliqués sur chaque échantillon pour évaluer le risque liés à ces sources de contamination (Boularbah *et al*., 2000 ; Bitton *et al*., 19992 ; 1994). Parallèlement, des analyses des métaux dans chaque échantillon seront réalisées.
Analyse Statistiques :

Les analyses statistiques consisteront dans un premier temps à décrire les variables socio-démographiques, cliniques et évolutives des patients afin de déterminer la prévalence hospitalière des MPI et des syndromes extrapyramidaux toxiques. Dans un deuxième temps, des analyses comparatives vont être effectuées entre les trois groupes. Les comparaisons vont être effectuées par le test de Chi2 pour les variables qualitatives, et par analyse de la variance pour les variables quantitatives. Des tests non paramétriques vont être utilisés en cas de faibles effectifs. Enfin une analyse multi variée (régression logistique) va être effectuée afin de rechercher les facteurs explicatifs des différents syndromes extrapyramidaux, aussi bien dégénératifs (MPI ou autres) que toxiques en ajustant sur les facteurs de confusion potentiels.

Troisième Année :

Approche histologique et biochimique :

Cette partie est une expérimentation réalisée sur des animaux de laboratoire (rats) afin de vérifier la nature et l'étendue des dégâts conséquents à une exposition prolongée aux différents toxiques incriminés dans la genèse des syndromes extrapyramidaux toxiques.

-Différentes concentrations des métaux lourds (Mn, Cu, Fe, Hg et Pb) seront administrés à des lots de rats adultes de façon chronique.

-Une étude cinétique de l'apparition et de l'évolution des symptômes parkinsoniens chez l'animal sera effectuée.

- Parallèlement, une étude histologique sera réalisée sur des coupes de cerveau afin de déceler et d'évaluer les effets neurotoxiques (lésions tissulaires essentiellement au niveau des noyaux gris centraux).

- Dosage de la teneur des métaux lourds au niveau du tissu nerveux sera effectué sur des broyats tissulaires.

-Dosage de la dopamine et des enzymes de son métabolisme sera réalisé en vue d'apprécier les dysfonctionnements métaboliques engendrés par l'exposition chronique à une contamination par les métaux lourds.

3-5- Equipe du projet (inclure les équipes partenaires concernées et les chercheurs impliqués)

Equipe focale du projet :

Equipe 1 :

- Pr. Najib KISSANI: Neurologue- Neurophysiologiste
- Dr. Jamal HAMDI: Neurologue
- Dr. Mohamed JAFOUI: Neurologue en formation

1- Equipes partenaires nationales :

Equipe 2 : de la Faculté de médecine de Marrakech :

-Pr. Mohammed BOUSKRAOUI, Neuro-pédiatrie
-Pr. Badia BELABIDIA, Anatomie pathologique
-Pr. Said AIT BEN ALI, Neurochirurgie
- Pr. Imane TAZI, Psychiatrie

Equipe 3 : de la Faculté de sciences et techniques de Marrakech :

- Dr. Wafae ABOUDRAR : Microbiologiste- Toxicologue
- Pr. Ali BOULARBAH : Microbiologiste -Toxicologue

Equipe 4 : de la Faculté de sciences et techniques de Marrakech :

- Pr. Amine GUENDOUZ : Biochimiste
- Pr. Abderrazzak GHANIMA : Neurobiologiste

2- Equipes partenaires étrangères :

-Pr. GL Morel et Dr. C Schwartz, Laboratoire NRA- Sols et environnement ; ENSAIA-INPL. Nancy (France).

-Pr. Michael Aschner, Department of Physiology and Phamacology, and Interdisciplinary Program in Neurodegenerative, Wake Forest University School of Medicine, Wisnston-Salem, North Caroline, USA

Le tableau ci-dessous indique les tâches et activités spécifiques des participants au projet.

Equipe partenaire	**Tâches et activités *des participants***
Equipe 1 (**Equipe focale)** et Equipe 2	Triage en consultation et en hospitalisation des sujets porteurs de syndromes extrapyramidaux en neurologie, en pédiatrie, en psychiatrie et en Neurochirurgie ; Constitution des différents groupes (G1, G2 et G3) ; Remplissage des 3 formulaires pour chaque personne ; Prélèvements de sang, urine, cheveux…seront effectués en vue de rechercher les métaux lourds (Mn, Cu, Fe, Hg et Pb) chez les différents sujets des trois groupes. Apprécier le degré de sévérité et juger de l'évolution, grâce aux scorings UPDRS et d'une échelle de Hoen and Yahr (formulaire 2) et de l'échelle de dépression (formulaire 3). Cartographier les différents foyers contaminés (habitat, milieux professionnel…etc) à partir des syndromes extrapyramidaux toxiques prouvés par les dosages biochimiques.
Equipe 3	- Dosage des métaux lourds dans les échantillons biologiques prélevés chez les sujets (des groupes 1, 2, 3). - Prélèvement et dosages d'échantillons (eau, sol, végétaux) prélevés sur les lieux d'origine des personnes contaminées. - Dosage des métaux lourds dans les broyats de cerveau d'animaux de laboratoire exposés en chronique aux différents éléments toxiques.
Equipe 4	- Etude anatomo-pathologique chez le modèle animal : Recherche et suivi de la mise en place des lésions du tissu nerveux sous l'effet des métaux lourds. - Identification des sites atteints par les lésions et évaluation de leur étendue en fonction de la durée d'exposition et de la dose reçue. - Dosage de la dopamine et des enzymes de son métabolisme.

V- Impact et Retombées EVENTUELS

5-1- Impacts et retombées scientifiques :

Cette étude permettra de confirmer la présence des syndromes extrapyramidaux toxiques et d'apprécier leur fréquence parmi de tous les syndromes extrapyramidaux rencontrés dans le sud Marocain.

- Les analyses des échantillons biologiques permettront de confirmer quant aux liens supposés entre l'intoxication par les métaux lourds et l'apparition de syndromes extrapyramidaux.

- Les analyses des échantillons (eau, sol, végétaux…) prélevés dans les sites d'habitation ou de travail des patients permettront de déterminer les facteurs favorisant cette contamination. La cartographie des zones à haut risque, contaminées par les métaux lourds, pourra ainsi être établie par des tests chimiques et microbiologiques.

- La combinaison des études, épidémiologique, clinique et toxicologique aux résultats des dosages des métaux lourds, permettra de rendre compte de l'incidence réelle de telles intoxications par les métaux lourds sur l'apparition de maladie à symptomatologie extrapyramidale. Il en découlera des mesures préventives destinées à toute population à risque.

5-2- Impact socio-économique : contexte et valorisation attendue (le cas échéant)

- Déterminer les régions à haute prévalence des syndromes extrapyramidaux toxiques, afin d'entreprendre par l'intermédiaire des autorités compétentes des mesures visant à traiter et/ou à éviter les eaux, les aliments et l'atmosphère contaminés.

- Mettre au point et développer les outils microbiologiques et chimiques pour évaluer les risques écotoxicologiques dus à la contamination par les métaux lourds.

- Permettre un diagnostic précoce de tous les syndromes extrapyramidaux toxiques, seul garant d'un bon pronostic vu le caractère irréversible des lésions prises en charge tardivement.

- Permettre à la lumière de cette étude de planifier des programmes d'information et de sensibilisation de la population exposée essentiellement en milieu rural, afin de prévenir l'apparition de nouveaux cas.

VI- CoUt du projet, budget et sources de financement

6-1- Moyens matériels disponibles pour la réalisation du projet

- Spectroscopie d'Absorption Atomique.
- Laboratoire d'histologie équipé de Microtome, étuve, Microscope de dissection, Microscope photonique, Microscope avec système de prise de vue.
- Centrifugeuses.
- Combiné Réfrigérateur-Congélateur.
- Spectrophotomètre Visible/UV.
- Petit outillage (vortex, bain-marie, broyeur…)
- Appareillage pour électrophorèse.

6-2- Actions antérieures engagées dans le cadre de la thématique proposée (Appuis déjà obtenus dans d'autres cadres : cadre contractuel, PARS, PROTARS I et II, cadre de coopération……)

- Aucun pour l'équipe focale
- Equipe 3 : Protars P2 T3/23
  Action intégrée Maroco-Française 200/SVS/99.

6-3- Coût supporté par le partenaire économique (le cas échéant) :

6-4- Moyens demandés au MESFCRS

Tableaux budgétaires (moyens demandés)

Rubrique	Désignation	PU	Nombre	Equipe d'affectation	Total
Première Année					
1.1	Frais de documentation, d'impression et de publication	3000		1,2 et 3	3000
1.2	Achat de fournitures du bureau, de papeterie et d'imprimés	2000		1,2 et 3	2000
1.3	Achat de fournitures informatiques	3000		1,2 et 3	3000
1.4	Ordinateur portable (Pentium IV)* Climatiseur	20000 7000	1 2	1 1 et 2	20000 14000
1.5	Achat et réparation de matériel et de mobilier de bureau				
1.6	Cartouches pour appareil producteur d'eau ultra pure + consommable ** Achat d'autres matières premières et de petit outillage	22480 21000		3 3	43480
1.7	Frais d'organisation de séminaires ***	2000		1 et 2	2000
1.8					
1.9					
1.10					
1.11					
1.12	Démonstration	3000	1	1et 2	3000
1.13					
1.14					
1.15					
1.16					
1.18					
1.19	Indemnités kilométriques****	4000		1 et 2	4000
1.20	Indemnités de déplacements à l'intérieur du Maroc****	6000		1 et 2 3	6000
Total					**113480**
3					**11348**
4					**11348**
Total+3+4					**136176**
Deuxième Année					
1.1	Frais de documentation, d'impression et de publication	1500		1,2 3	1500
1.2	Achat de fournitures de bureau, de papeterie et d'imprimés	1500		1,2 ,3 et 4	1500
1.3	Achat de fournitures informatiques	2000		1,2 et 3	2000
1.4	Caméra numérique Mini DV tri ccd*****	11000 8000	1 1	1 3 et 4	11000 8000

	Ordinateur (Pentium IV)*				
1.5	Achat et réparation de matériel et de mobilier de bureau				
1.6	matières premières et de petit outillage	7 000		1,2 ,3 et 4	7000
1.7					
1.8					
1.9					
1.10					
1.11					
1.12					
1.13					
1.14					
1.15					
1.16					
1.18					
1.19					
1.20	Indemnités de déplacements à l'intérieur du Maroc****	3900		1 et 2	3900
Total					**37900**
3					**3790**
4					**3890**
Total+3+4					**45480**
Troisième Année					
1.1					
1.2					
1.3					
1.4	Raque de rangement des cages de rats	2460	5	2 et 4	12300
1.5					
1.6	Achat de matières premières et de petit outillage	38300		4	38300
1.7					
1.8					
1.9					
1.10					
1.11					
1.12					
1.13					
1.14					
1.15					
1.16					
1.18					
1.19					

1.20					
Total					**50600**
3					**5060**
4					**5060**
Total+3 +4					**60720**

Récapitulatif général

	Travaux de recherche et prestations de services	1ère année	2ème année	3ème année	**Total**
10	Dépenses du personnel				
11	Indemnités complémentaires liées aux Travaux de recherche et prestations de services	13200	0	0	13200
30	Mobilier de bureau, Matériel informatique et Fourniture				
31	Achat de fournitures de bureau, papeteries et imprimés	2800	1500	0	4300
32	Achat de fournitures informatiques	3000	**2000**	**0**	**5000**
33	Achat de matériel scientifique et informatique	34000	**19000**	**12300**	**65300**
40	Entretien et réparation				
43	Entretien et réparation de matériel scientifique et informatique	**0**	**0**	**0**	**0**
	Transport et déplacement				
51	Indemnités de déplacements à l'intérieur du Royaume	**6000**	**3900**	**0**	**9900**
52	Indemnités kilométriques	**4000**	**0**	**0**	**4000**
53	Frais de transport au Maroc et à l'étranger;	**0**	**0**	**0**	**0**
54	Frais de transport des missionnaires et chercheurs étrangers		**0**	**0**	**0**
55	Indemnités de missions à l'étranger	**0**	**0**	**0**	**0**
56	Frais de séjour de missionnaires étrangers au Maroc	**0**	**0**	**0**	**0**
60	Autres dépenses				
61	Frais de documentation, d'impression et de publication	3000	1500	0	4500
62	Achat de matière première et de	**43480**	**7000**	**3830**	**8878**

	petit outillage			**0**	**0**
63	Frais de réalisation de maquettes et de prototype	**0**	**0**	**0**	**0**
64	Frais de démonstration et de publicité	3000	0	0	3000
65	Frais d'étude d'analyse et de sous-traitance	**0**	**0**	**0**	**0**
67	Frais d'organisation de séminaires et de démonstration	2000	0	0	2000
	Budget Total Net	**113480**	**35900**	**50600**	**199980**
	15-Prélevement de l'institution	**22696**	**7180**	**10120**	**39996**
	Budget Total Brut	**136176**	**43080**	**60720**	**239976**

Total général : 239 976 Dhs

Bibliographie

F.TISON F

Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens.
Masson, Paris, pp: 41-61.

1. S.Fahn
Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome.
Ann NY Acad Sci 2003; 991:1-14.

2. C.Marras
Epidemiology of Parkinson's disease.
In: Watts RL, Koller WC, editors. Movements Disorders.
Neurologic Principles and Practice second ed. Medical Publishing McGraw-Hill; 2004177-95.

3. N. Kissani
Le Parkinson juvénile (à propos de 20 cas).
African journal of Neurological sciences (1997), 16, 1:13-15.

4. DJ.Gelb
Diagnostic criteria for Parkinson' disease.
Arch Neurol 1999; 56:33-9.

5. C. Duyckaerts
Données récentes sur la neuropathologie des syndromes parkinsoniens.
Rev Neurol (Paris) 2003; 159: 5 pt 2, 3S11-3S18.

6. CM.Tanner
Epidemiology and genetics of Parkinson's disease.
In: Watts RL, Koller WL, editors. Movement disorders: neurological principles and practice. New York: McGraw-Hill; 1997. p. 137-52

7. W.Poewe
The differential diagnosis of Parkinson's disease.
Eur J Neurol 2002; 9(Suppl. 3):23-30.

8. O.Riedel
Occurrence Risk and Structure of Depression in Parkinson Disease with and Without Dementia: Results from the GEPAD Study.
J Geriatr Psychiatry Neurol. 2010 Mar; 23(1):27-34.

9. P. Martinez-Martin
International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease.
Neurology. 2009 Nov 10; 73(19):1584-91.

10. DG. Grosset
Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: summary of SIGN guidelines.
BMJ. 2010 Jan 12; 340:b5614.

11. R. Béné
Parkinson's disease.
Acta Clin Croat. 2009 Sep; 48(3):377-80.

12. M.Białecka
Optimisation of treatment of Parkinson's disease with levodopa
Neurol Neurochir Pol. 2009 Sep-Oct; 43(5):446-59.

13. KM.Semchuck
Parkinson's disease: A test of the multifactorial etiologic hypothesis.
Neurology 1993; 43: 1173-80.

14. A.Elbaz
Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease.
J Clin Epidemiol 2002; 55(1):25-31.

15. G. Fénelon
Syndromes parkinsoniens secondaires.
Rev Neurol (Paris) 2003; 159: 5 pt 2, 3S39-3S49.

16. CM. TANNER
The role of environment and genetics. In Factor SA, Weiner WJ eds, Parkinson's disease. Diagnosis and clinical management, pp 265-280, Demos, New-York.

17. LS. Engel
Parkinsonism and occupational exposure to pesticides.
Occup Environ Med 2001; 58:582-9.

18. SH.Snyder
Predicting Parkinson's disease.
Nature 1985; 317:198-9.

19. CM.Tanner
Environmental factors and Parkinson's disease: a case-control study in China.
Neurology 1989; 39:660-4

20. W.Koller
Environmental risk factors in Parkinson's disease.
Neurology 1990; 40:1218-21.

21. LI. Golbe
Follow-up study of early-life protective and risk factors in Parkinson's disease.
Mov Disord 1990; 5:66-70.

22. JM.Gorell
Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease.
Neurology 1997; 48:650-8.

23. C.Hertzman
Parkinson's disease: a case-control study of occupational and environmental risk factors.
Am J Ind Med 1990; 17:349-55.

24. W.Kaufmann
Current status of developmental neurotoxicity: an industry perspective.
Toxicol Lett 2003; 140-141:161-9.

25. LG.Costa
Developmental neuropathology of environmental agents.
Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004; 44:87-110.

26. U.S. Government Printing Office
U.S. Congress Office of Technology Assessment. Neurotoxicity: Identifying and Controlling Poisons of the Nervous System. Washington, DC 20402-9325; 1990 (accessible par www.wws.princeton.edu/ota/).

27. US Environmental Protection Agency
Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment.
Washington DC; 1998 (www.epa.gov/ncea/raf/pdfs/ neurotox.pdf).

28. AR. Chade
Nongenetic causes of Parkinson's disease.
J Neural Transm Suppl. 2006 ;(70):147-51.

29. Ho SC, Woo J
Epidemiological study of Parkinson's disease in Hong Kong.
Neurology 1989; 39:1314–8.

30. A.Elbaz
Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease.
J Clin Epidemiol 2002; 55(1):25–31.

31. HH.Liou
Environmental risk factors and Parkinson's disease: a casecontrol study in Taiwan.
Neurology 1997; 48:1583–8.

32. K.Marder
Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study.
Neurology 1996; 47:155–60.

33. CM.Tanner
Occupation and the risk of Parkinson's disease (PD): a case-control study in young-onset patients.
Neurology 1990; 40(Suppl 1):422.

34. I.Litvan
The etiopathogenesis of Parkinson disease and suggestions for future research. Part I.
J Neuropathol Exp Neurol. 2007 Apr; 66(4):251-7.

35. I.Litvan
The etiopathogenesis of Parkinson disease and suggestions for future research. Part II.
J Neuropathol Exp Neurol. 2007 May; 66(5):329-36.

36. DB.Calne
Diagnosis and treatment of Parkinson's disease.
Hosp Pract (Off Ed). 1995 Jan 15; 30(1):83–6, 89

37. D.Calne
Treatment for the progression of Parkinson's disease.
Lancet Neurol. 2005 Apr; 4(4):206.

38. DB.Calne
Parkinson's disease over the last 100 years.
Adv Neurol. 2003; 91:1–8

39. M.Gorell
Occupational exposure to manganese, copper, lead, iron, mercury and zinc and the risk of Parkinson's disease.
J Neurotoxicology. 1999 Apr-Jun; 20(2-3):239-47.

40. KM.Semchuck
Parkinson's disease and exposure to rural environmental factors: a population based case-control study.
Can J Neurol Sci 1991; 18:279-86.

41. KM.Semchuck
Parkinson's disease and exposure to agricultural work pesticide chemicals.
Neurology 1992; 42:1328-55.

42. DT.Dexter
Alterations in levels of iron, ferritin, and other trace metals in neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group.
Ann Neurol. 1992; 32 Suppl: S94-100.

43. O.El Hamiani
Toxicity assessment of garden soils in the vicinity of mining areas in Southern Morocco.
J Hazard Mater. 2010 Jan 4.

44. H.El Khalil
Heavy metal contamination from mining sites in South Morocco: monitoring metal content and toxicity of soil runoff and groundwater.
Environ Monit Assess. 2008 Jan; 136(1-3):147-60.

45. R.Hakkou
Environmental characterization of the abandoned Kettara mines wastes (Morocco).
Post Mining Symposia, Nancy (France), GISOS, 16-18 November 2005.

46. A. Boularbah
Heavy metal contamination from mining sites in South Morocco: 1. Use of a biotest to assess metal toxicity of tailings and soils.
Chemosphere. 2006 May;63(5):802-10. Epub 2005 Oct 5.

47. A. Boularbah
A Heavy metal contamination from mining sites in South Morocco: 2. Assessment of metal accumulation and toxicity in plants.
Chemosphere. 2006 May; 63(5):811-7.

48. J.Hard
Parkinson's disease: a broken nosology.
Mov Disord. 2005 Aug;20 Suppl 12:S2-4

49. D.Calne
A definition of Parkinson's disease.
Parkinsonism Relat Disord. 2005 Jun; 11 Suppl 1:S39-40.

50. EC.Lauterbach
The neuropsychiatry of Parkinson's disease and related disorders.
Psychiatr Clin North Am. 2004 Dec; 27(4):801-25.

51. F. Tison
Critères diagnostiques des syndromes parkinsoniens.
Rev Neurol (Paris) 2003; 159: 5 pt 2, 3S19-3S23.

52. A. Picot
Toxicochimie des xénobiotiques minéraux et organominéraux : importance de la spéciation.
EMC Toxicologie - Pathologie professionnelle, 2007, 6-001-R-10

53. B.Fubini
Surface reactivity in the pathogenic response to particulates.
Environ Health Perspect 1997; 105(suppl5):1013-20.

54. A.Picot.
Approche chimique de la toxicologie, partie A. La toxicochimie organique.
Actual Chim 1993:51-60 (octobre-novembre).

55. F. Dorandeu
Pathologies neurologiques d'origine toxique.
EMC Toxicologie - Pathologie professionnelle16-536-C-10.

56. M.Aschner
Astrocytes in methylmercury, ammonia, methionine sulfoximine and alcohol-induced neurotoxicity.
Neurotoxicology 2000;21:573-9.

57. RL.Albin
Basal ganglia neurotoxins.
Neurol Clin 2000;18:665-80.

58. TA.Slotkin
Guidelines for developmental neurotoxicity and their impact on organophosphate pesticides: a personal view from an academic perspective. Neurotoxicology 2004;25:631-40.

59. W. Kaufmann
Current status of developmental neurotoxicity: an industry perspective. Toxicol Lett 2003;140-141:161-9.

60. LG. Costa
Developmental neuropathology of environmental agents.
Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004; 44:87-110.

61. Royaume du Maroc, Ministère de l'Energie, des Mines, de l'Eau et de l'Environnement
Secteur de l'Energie et des Mines Principales réalisations (1999-2008)
Défis et Perspectives

62. JW. Langston
Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6 tetrahydropyridine.
N Engl J Med. 1983 Aug 4; 309(5):310. 21

63. R.Fernández
Evidence for environmental causation of Parkinson's disease.
Parkinsonism Relat Disord. 2002 Mar;8(4):235-41.

64. A.Seidler
Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany.
Neurology 1996; 46:1275-84.

65. CM.Tanner
Epidemiology and genetics of Parkinson's disease.
In: Watts RL, Koller WL, editors. Movement disorders: neurological principles and practice. New York: McGraw-Hill; 1997. p. 137-52

66. GF.Wong
Environmental risk factors in siblings with Parkinson's disease.
Arch Neurol 1991; 48:287-9.

67. A.Barbeau
Manganese and extrapyramidal disorders (a critical review and tribute to Dr. George C. Cotzias).
Neurotoxicology. 1984 spring; 5(1):13-35.

68. J. Zayed
Environmental contamination by metals and Parkinson's disease.
Water, Air, and Soil Pollution 49: 197-203, 1990.

69. KM.Semchuk
Parkinson's disease: a test of the multifactorial etiologic hypothesis.
Neurology. 1993 Jun;43(6):1173-80.

71.A.Seidler
A Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany.
Neurology. 1996 May;46(5):1275-84.

72. S.Brown
Aetiology of Parkinson's disease.
N Z Med J. 1997 Jun 13;110(1045):216-7

73.I.Baldi
Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in southwestern France.
Neuroepidemiology. 2003 Sep-Oct;22(5):305-10.

74.JM.Gorell
Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease.
Neurology. 1997 Mar;48(3):650-8.

75.A.Nuti
Environmental factors and Parkinson's disease: a case-control study in the Tuscany region of Italy.
Parkinsonism Relat Disord. 2004 Dec;10(8):481-5.

76.JA Firestone
Pesticides and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study.
Arch Neurol. 2005 Jan;62(1):91-5.

77.JM.Wright
Environmental determinants of Parkinson's disease.
Arch Environ Occup Health. 2005 Jan-Feb;60(1):32-8.

78.FD.Dick
Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study.
Geoparkinson study group.
Occup Environ Med. 2007 Oct;64(10):666-72.

79.A.Ascherio
Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease.
Ann Neurol. 2006 Aug;60(2):197-203.

80. A.Priyadarshi
Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis.
Environ Res. 2001 Jun;86(2):122-7.

81. A.Priyadarshi
A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides.
Neurotoxicology. 2000 Aug;21(4):435-40.

82.BC.Lai
Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease.
Parkinsonism Relat Disord. 2002 Jun;8(5):297-309.

83.M.Stern .
The epidemiology of Parkinson's disease. A case-control study of young-onset and old-onset patients.
Arch Neurol 1991;48:903-7.

84.GF.Wong
Environmental risk factors in siblings with Parkinson's disease.
Arch Neurol 1991;48:287-9.

85.JP.Hubble
Gene-toxin interaction as a putative risk factor for Parkinson's disease with dementia.
Neuroepidemiology 1998;17:96-104.

86.A.Morano
Riskfactors for Parkinson's disease: a case-control study in the province of Caceres, Spain.
Acta Neurol Scand 1994;89: 164-70.

87.HH.Liou
Environmental risk factors and Parkinson's disease: a casecontrol study in Taiwan.
Neurology 1997;48:1583-8.

88.P.Chan
does not prevent MPTP-induced loss of nigral neurons in mice.
J Pharmacol Exp Ther 1997;280:439-46.

89.GF.Wong
Environmental risk factors in siblings with Parkinson's disease. Arch Neurol 1991;48:287-9.

90.M.Stern
The epidemiology of Parkinson's disease. A case-control study of young-onset and old-onset patients.
Arch Neurol 1991;48 (9): 903-7

91.FJ.Jimenez
Exposure to well water and pesticides in Parkinson's disease: a case controle study
Movment disorders 1992; 7 (2):149-52

92.JP.Hubble
Risk factors for Parkinson's disease
Neurology 1993; 43 (9):1693-7

93.A.Morano
Risk-factors for Parkinson's disease: case control study
Acta Neurol Scan 1994;89 (3):164-70.

94.SJ.McCann
The epidemiology of Parkinson's disease in an Australien population
Neuroepidemiology 1998;17(6):310-7.

95.A.Smargiassi
A case-control study of occupational and environmental risk for Parkinson's disease
Neurotoxicology 1998;19(4-5):709-12.

96.AL.Wermeck
Drugs and environmental factors in Parkinson's disease
Arq Neuro_Psiquiatria 1999;57(2B):347-55.

97.PM.Preux
Parkinson's disease and environmental factors
Neuroepidemiology 2000;19:333-7.

98.CH.Ngim
Epidemiologic study on the association between body burden mercury level and idiopathic Parkinson's disease
Neuroepidemiology 1989;8 (3):128-41.

99.C.Ohlson
Parkinson's disease and occupational exposure to organic solvents, agricultural chemical and mercury-a case-referent study
SScan J Work Environ Health 1981;7:252-6.

100.BA.Rybicki
Family history of Parkinson's disease and its effects on other PD risk factors
Neuroepidemiology 1999;18(5):270-8.

101.JW.Lee
Manganese intoxication.
Arch Neurol 2000;57:597-9.

102.B.Iregren
Manganese neurotoxicity in industrial exposures: proof of effects, critical exposure level, and sensitive tests.
Neurotoxicology 1999; 20:315-24.

103.D. Mergler
Manganese neurotoxicity, a continuum of dysfunction: results from a community based study.
Neurotoxicology 1999; 20(2-3):327-42.

104.R. Lauwerys
Le Manganèse
EMC Toxicologie-Pathologie professionnelle, 16-003-A-30, 2001, 7 p.

105.CC. Huang
Long-term progression in chronic manganism. Ten years of follow-up.
Neurology 1998; 50:698-700.

10688. Pk.Pal
Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging and pathology.
Neurotoxicology. 1999 Apr-Jun; 20(2-3):227-38.

107. CW. Olanow
Manganese intoxication in the rhesus monkey: a clinical, imaging, pathologic, and biochemical study..
Neurology. 1996 Feb;46(2):492-8.

108.A.Iregren
Psychological test performance in foundry workers exposed to low levels of manganese.
Neurotoxicol

Teratol 1990 ; 12 : 673-675.

109.PS.Seth
Neurotoxic effects of manganese.
In : BondySC,PrasadKNeds.Metalneurotoxicity.BocaRaton: CRC Press, 1988

110.A.Wennberg
Manganeseexposurein steel smeltersahealth hazard to the nervous system. Scand J Work Environ Health
1991 ; 17 : 255-262

111.OMS
Exposition aux métaux lourds : limites recommandées d'exposition professionnelle à visée sanitaire.
Série de rapports techniques 647. Genève : Organisation mondiale de la santé, 1980

112.H.Roels
Epidemiological surveyamongworkersexposed tomanganese:effectsonlung, centralnervoussystem,and some biological indices [published erratum appears in Am J Ind Med 1987 ; 12 (1) : 119-120].
AmJ Ind Med1987 ; 11 : 307-327

113.HA.Roels
Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust.
Br J Ind Med 1992 ; 49 : 25-34

114.HA.Roels
Prospective studyonthe reversibility of neurobehavioral effects in workers exposed to manganese dioxide.
Neurotoxicology 1999 ; 20 : 255-271

115.Y. Kim
Increase in signal intensities on T1-weighted magnetic resonance images in asymptomatic Manganese-exposed workers.
Neurotoxicology 1999; 20(6):901-7

116.H.Shinotoh
Positron emission tomography in manganese intoxicated monkeys.
Neurology 1995; 45:1199-204.

117.ECH.Wolters
Positron emission tomography in manganese intoxication.
Ann Neurol 1989; 26:647-51.

118.Stepens et al
A Parkinsonian syndrome in methcathinone users and the role of manganese.
N Engl J Med. 2008 Mar 6;358(10):1009-17

119.RR. Gainetdinov
Dopamine transporter is required for in vivo MPTP neurotoxicity: evidence from mice lacking the transporter.
J Neurochem 1997; 69:1322-5.

120.M.Thiruchelvam
The nigrostriatal dopaminergic system as a preferential target of repeated exposures to combined paraquat and maneb: implications for Parkinson's disease.
J Neurosci 2000; 20:9207-14.

121.B. Weiss
Vulnerability to pesticide neurotoxicity is a lifetime issue.
Neurotoxicology 2000; 21:67-73.

122.TA. Slotkin TA
Guidelines for developmental neurotoxicity and their impact on organophosphate pesticides: a personal view from an academic perspective.
Neurotoxicology 2004; 25:631-40.

123.JE. Casida
Organophosphate toxicology: safety aspects of nonacetylcholinesterase secondary targets.
Chem Res Toxicol 2004; 17:

124.M. Ruttimann
Les neurotoxiques organophosphorés : actualité et perspectives.
Urg Prat 2003:21-5.

125.MA. Brown
Review of health consequences from high-, intermediate- and low-level exposure to organophosphorus nerve agents.

126.JL. De Bleecker
The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: an overview of experimental and clinical observations.

Clin Toxicol 1995; 33:683-6.

127.MB. Abou-Donia
Mechanisms of organophosphorus ester-induced delayed neurotoxicity: Type I and type II.
Annu Rev Toxicol 1990; 30:405-40.

128.GA. Jamal
Neurological syndromes of organophosphorus compounds.
Adverse Drug React Toxicol Rev 1997; 16:133-70.

129.P. Eyer
Neuropsychopathological changes by organophosphorus compounds: a review.
Hum Exp Toxicol 1995; 14:857-64.

130.RL.Albin
Alternative excitotoxic hypotheses.
Neurology 1992; 42:733-8.

131.R.Barbet
Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease.
Nat Neurosci 2000; 3(12):1301-6.

132.R. BETARBET
Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disese.
Nat Neurosci,2003: 1301-6

133.A.Vaccar
Dithiocarbamate pesticides affect glutamate transport in brain synaptic vesicles.
J Pharmacol Exp Ther. 1999 Jan;288(1):1-5.

134.MA.Elwan
Human amniotic epithelial cells produce dopamine and survive after implantation into the striatum of a rat model of Parkinson's disease: a potential source of donor for transplantation therapy.
Exp Neurol. 2000 Sep;165(1):27-34.

135. Jr.Montgomery
Heavy metals and the etiology of Parkinson's disease and other movement disorders
Toxicology , Volume 97, Issue 1-3, 1995, Pages 3-9

136. M.Alpers
Secondary minerals and acid-mine water chemistry.
In Short Course Handbook on Environmental Geochemistry of Sulfide Mine Wastes, Waterloo, Ontario, May 1994. Mineralogical Association of Canada. p. 247-270.

137.M.Spezial
Metals distribution and regionalization in the brain
Metal Ions and Neurodegenerative Disorders, 2003, pp. 15-65.

138.GA.Qureshi
The role of iron, copper and zinc and their effects in on/off Parkinson's patients in L-dopa therapy
Biogenic Amines, 2003, 19 (4-6), pp. 257-267.

139.W.Zheng
Neurotoxicology of the brain barrier system: new implications.
J Toxicol Clin Toxicol. 2001;39(7):711-9. Review.

140. B.Bocca
Metal changes in CSF and peripheral compartments of parkinsonian patients
Journal of the Neurological Sciences, 2006, 248 (1-2), pp. 23-30.

141.O.Carl-G6ran
Parkinson's disease and occupational exposure to organic solvents, agricultural chemicals and mercury - A case-referent study
Scand j work environ health 7 (1981) 252-256

142.CC.Huang
Carbon disulfide neurotoxicity: Taiwan experience.
Acta Neurol Taiwan. 2004 Mar;13(1):3-9.

143.F. Kamel
Pesticide Exposure and Self-reported Parkinson's Disease in the Agricultural Health Study
American Journal of Epidemiology 2007 165(4):364-374.

144.R.Veronica
Early environmental exposure to methanol as a sensitization factor for Parkinson's disease: a closer look into the etiology of PD
The FASEB Journal 2008;22:715,4.

145.NJ.Reddy
Two cases of rapid onset Parkinson's syndrome following toxic ingestion of ethylene glycol and methanol.
Clin Pharmacol Ther. 2007 Jan;81(1):114-21.

146.E.Larry
Parkinsonism from methanol poisoning: Benefit from treatment with anti-parkinson drugs
Movement Disorders ,Volume 14 Issue 3, Pages 520 – 522.

147.F.Grandas
Clinical and CT scan findings in a case of cyanide intoxication
Movement disorders,1989, vol. 4, no2, pp. 188-193.

148.P.Queruel
Intoxication au monoxyde de carbone.
Bull Méd Subaquat Hyperbare 2004;14:1-51.

149.N.Phin
Carbon monoxide poisoning (acute).
Clin Evid 2005(13):1732-43.

150.LD.Prockop
Brain CT and MRI findings after carbon monoxide toxicity.
J Neuroimaging. 1999 Jul;9(3):175-81.