

Info PROGENI

BULLETIN D'INFORMATION DU GROUPE DE RECHERCHE SUR LA MALADIE DU PARKINSON : L'INITIATIVE DE GÉNÉTIQUE ORGANISÉE
Volume 4 • été 2004

Qu'est-ce que PROGENI?

Le projet Recherche sur la maladie de Parkinson : l'initiative de génétique organisée, mieux connu sous le nom de PROGENI, constitue un effort de recherche auquel participent plusieurs groupes. Beaucoup de familles ont été adressées au projet par l'entremise du Groupe d'études sur le Parkinson. Il s'agit d'un groupe de neurologues des États-Unis et du Canada qui dirigent des essais cliniques sur les médicaments servant au traitement de la maladie de Parkinson (MP).

Les scientifiques qui participent à l'étude le font à partir de l'Université de l'Indiana, l'Université de Rochester, l'Hôpital pour enfants de Cincinnati de même que l'Université de Californie à San Diego et à Irvine.

L'étude PROGENI est commanditée par les Instituts nationaux de la santé (NIH) et concerne environ 700 paires de frères et sœurs atteints, ou possiblement atteints, de la MP, et ce, à travers l'Amérique du Nord.

Pour être admissibles à l'étude, les familles doivent comprendre au moins deux paires de frères et sœurs vivants ayant la MP ou chez qui l'on soupçonne la MP.

Nous aimerions remercier les nombreuses familles qui ont participé à PROGENI en fournissant l'information concernant leurs antécédents familiaux et en effectuant la visite d'étude. Nous espérons que grâce aux efforts fournis par tous les participants, nous puissions un jour parvenir à résoudre le mystère de maladies dévastatrices telles que la MP. En ce sens, nous souhaitons vivement accueillir de nouvelles familles dans notre étude afin d'atteindre ce but.

Recherche sur la maladie de Parkinson : l'initiative de génétique organisée

Département de génétique clinique et
moléculaire

975 West Walnut Street
Suite 130

Indianapolis, IN 46202-5251

Téléphone : 1 888 830-6299

Courriel : chalter@iupui.edu

or kmiller4@iupui.edu

Découverte de gènes qui déterminent le moment d'apparition des symptômes de MP

Par Nathan Pankratz, Ph.D., Université de l'Indiana

Le projet PROGENI a récemment publié dans la revue *Neurology* un article portant sur la recherche de gènes qui détermineraient l'âge d'apparition des symptômes de la maladie de Parkinson (MP). Certains patients atteints de la MP ne savent pas exactement à quel moment ils ont commencé à ressentir les symptômes de la maladie. Par contre, d'autres se souviennent d'un incident ou d'un moment précis où ils ont remarqué pour la première fois que leur main tremblait ou qu'ils avaient des problèmes d'équilibre et qui marque le début de leur maladie. Bien que la plupart des personnes atteintes commencent à présenter des symptômes vers 60 ans, l'âge de début de la maladie varie énormément, certains manifestant des symptômes dès l'adolescence tandis que d'autres ne les remarquent que passé 90 ans. Même dans l'étude PROGENI, des personnes de la même famille ont dit avoir ressenti les premiers symptômes à des âges très différents, parfois espacés de plus de 30 ans. Si les scientifiques peuvent déterminer pourquoi certaines personnes commencent à présenter les symptômes de MP plus

tôt que d'autres, il pourrait alors être possible de trouver un moyen de retarder l'apparition des symptômes.

La recherche de gènes reliés à l'âge d'apparition des symptômes plutôt qu'à la cause de la maladie est un domaine d'étude relativement nouveau. Les premières recherches à mettre en cause des gènes dans la MP portaient sur des familles où la maladie commence tôt, soit durant l'enfance ou au début de l'âge adulte. Dans notre étude, nous avons plutôt utilisé toutes les familles du projet PROGENI, même si l'âge d'apparition des symptômes y varie énormément (entre 18 et 87 ans).

Les résultats publiés dans l'article de la revue *Neurology* indiquent qu'il y a plusieurs gènes (sur les chromosomes 1, 2 et 8) qui peuvent influencer sur l'âge d'apparition de la maladie. Les gènes en question n'ont pas encore été identifiés, mais nous avons établi avec plus de précision à quel endroit ils sont situés sur les chromosomes. Pour utiliser une analogie courante, nous sommes comme le FBI à la recherche d'un criminel. À l'aide des données disponibles, nous savons que la personne se trouve dans une certaine ville. Il ne nous reste plus qu'à trouver le quartier, puis la rue, avant de cogner à chaque porte. Ainsi, une fois que nous aurons délimité une région de chromosome suffisamment restreinte, nous pourrons examiner tous les gènes de cette région afin de savoir s'ils contiennent des mutations (changements dans la séquence d'ADN) qui déterminent le moment d'apparition des symptômes de la MP.

Nous espérons que d'ici quelques années, nous en saurons davantage sur les facteurs en cause dans l'âge d'apparition des symptômes de la MP. Entre-temps, il est important que nous continuions de chercher des familles dans lesquelles au moins deux frères ou soeurs sont atteints de la MP et d'estimer le plus précisément possible l'âge auquel ces personnes ont commencé à présenter les symptômes de la maladie.

Centre de coordination des essais cliniques Équipe du projet PROGENI



Les chercheurs et le personnel de l'Université de Rochester ont joué un rôle clé dans le projet PROGENI au cours des cinq dernières années. Dirigés par le D^r Alice Rudolph, ils ont contribué au démarrage de l'étude en coordonnant les efforts du Groupe d'étude sur la maladie de

Parkinson. L'équipe du Centre de coordination des essais cliniques comprend Elaine Julian-Baros, Jonette Winterkorn, Sue Henderson, Sue Daigneault, Susan Bennett, Tori Ross et Alice Rudolph.

Elaine Julian-Baros est coordinatrice adjointe et supervise la collecte des documents réglementaires des centres affiliés au projet PROGENI. Ces documents comprennent l'approbation de l'étude PROGENI par le comité d'éthique de chaque centre ainsi qu'un exemplaire du formulaire de consentement éclairé et de l'autorisation en vertu de la Loi sur la protection des renseignements personnels qui ont été

approuvés par ce même comité d'éthique.

Jonette Winterkorn est comptable principale; elle achemine les paiements trimestriels à chaque centre pour les travaux accomplis dans le cadre du projet PROGENI. Ces paiements sont envoyés une fois que le Centre de coordination a reçu tous les formulaires de données remplis par le coordonnateur et le chercheur du centre durant les visites des participants.

Sue Henderson est la secrétaire qui fournit aux centres tous les formulaires dont ils ont besoin. Elle est également chargée de la correspondance avec les centres.

Sue Daigneault agit à titre de vérificatrice des données et est responsable du suivi de tous les formulaires remplis par les centres et acheminés au Centre de coordination pour être entrés dans la base de données. Lorsque les données arrivent au Centre de coordination, M^{me} Daigneault s'assure qu'aucune page ne manque et que tous les formulaires sont bien étiquetés. Ensuite, elle inscrit dans un programme informatique spécial que chacun des formulaires a été reçu et elle les prépare afin qu'ils puissent être entrés sur cartes perforées. Lorsque les formulaires sont retournés, elle l'indique dans son programme et classe les formulaires de chaque sujet dans un dossier particulier qu'elle a créé.

À titre d'analyste principale pour le projet PROGENI, Sue Bennett est chargée de

répondre aux questions des centres sur la façon de remplir les formulaires. Elle doit s'assurer que les données inscrites dans les formulaires sont complètes et conformes aux réponses prévues par le protocole de l'étude. M^{me} Bennett entre en contact avec les coordonnateurs des centres lorsque les formulaires ne sont pas acheminés au Centre de coordination au moment prévu ou lorsque les réponses semblent douteuses pour une raison ou pour une autre.

Tori Ross est la gestionnaire de la base de données du projet PROGENI. Elle est responsable de la création de la structure de la base de données informatisée et de la programmation des vérifications électroniques régulières des données afin d'en assurer l'intégralité et l'exactitude. Elle est également responsable du transfert périodique des données à l'Université de l'Indiana pour permettre au personnel de poursuivre les analyses pendant l'étude.

À titre de co-chercheuse principale pour le Centre de coordination du projet PROGENI, Alice Rudolph assure la supervision de l'équipe de recherche au Centre de coordination. À la demande du coordonnateur du projet PROGENI à l'Université de l'Indiana, M^{me} Rudolph règle tous les problèmes particuliers qui pourraient se présenter dans les centres du Groupe d'étude sur la maladie de Parkinson où sont vus les sujets du projet PROGENI.

Rotigotine administrée au moyen d'un timbre cutané pour la maîtrise de la MP au stade précoce

Le Groupe d'étude sur la maladie de Parkinson a récemment publié les résultats de son étude sur la rotigotine, un agoniste de la dopamine administré au moyen d'un timbre cutané. L'article en question a paru dans la revue *Archives of Neurology* (Vol. 60, déc. 2003). Les résultats de cette étude ayant suscité beaucoup d'intérêt, nous avons demandé au D^r Karen Blindauer, du Medical College of Wisconsin, qui était l'un des auteurs principaux de l'étude, de nous expliquer en quoi celle-ci consistait.

Q : Comment puis-je participer à l'étude?

R : L'étude est terminée et aucun nouveau patient n'y est admis.

Q : Le timbre est-il approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis et la Direction des produits thérapeutiques du Canada?

R : Non.

Q : Qui est le fabricant de la rotigotine?

R : Schwarz Pharma est la société qui fabrique le médicament.

Q : Quelle était la conclusion de l'étude?

R : La rotigotine peut être administrée sans danger une fois par jour au moyen d'un timbre cutané. On a découvert qu'elle atténuait les signes de la maladie de Parkinson chez les patients au stade précoce de la maladie.

Q : Est-ce que ce médicament a été comparé à d'autres médicaments qui se prennent par voie orale?

R : Non, l'étude visait seulement à examiner l'innocuité et l'efficacité de la rotigotine. Toutefois, elle a montré que la rotigotine donnait des résultats semblables à ceux de deux autres agonistes de la dopamine administrés par voie orale selon un système classique d'évaluation des symptômes de la maladie de Parkinson.

Q : Quelle était la méthodologie de l'étude?

R : L'étude a été menée auprès de 225 volontaires provenant de 36 centres membres du Groupe d'étude sur la maladie de Parkinson. Il y avait cinq groupes comprenant chacun 45 sujets. Quatre groupes ont reçu des doses différentes de rotigotine et un groupe a reçu un placebo pendant 11 semaines.

La rotigotine a été administrée au moyen d'un timbre transdermique qui était remplacé toutes les 24 heures.

Q : Quelle serait la prochaine étape logique pour rendre la rotigotine accessible aux patients?

R : Selon la procédure traditionnelle, les résultats des études doivent être répétés par un groupe de recherche indépendant. Nous ne savons pas si Schwarz Pharma a l'intention d'effectuer d'autres études ou si la FDA approuvera le produit et si oui, à quel moment.

Q : Est-ce que le timbre peut être utilisé pour traiter le tremblement essentiel ou le syndrome des jambes sans repos?

R : À notre connaissance, le timbre de rotigotine n'a été évalué que dans la maladie de Parkinson. Par conséquent, nous n'avons pas de données nous permettant de savoir si le timbre serait efficace également dans le traitement d'autres problèmes de santé.

Q : Où puis-je trouver une copie des résultats de l'étude?

R : Vous pouvez aller au site www.archneurol.com et consulter le numéro de décembre 2003.

Q : Où puis-je me renseigner sur les autres essais cliniques sur la maladie de Parkinson?

R : À l'adresse suivante : www.clinicaltrials.gov

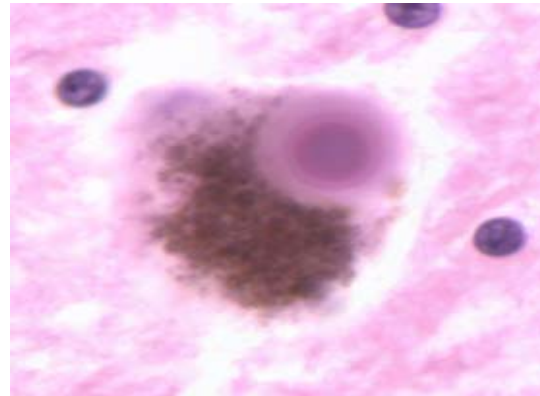
Q : Où puis-je obtenir de plus amples renseignements sur le Groupe d'étude sur la maladie de Parkinson?

R : Veuillez visiter le site Web du groupe à www.parkinson-study-group.org.

Le cerveau et la maladie de Parkinson

Par Tatiana Foroud, Ph.D. et Bernardino Ghetti, M.D.

Au cours de la dernière décennie, nous avons beaucoup appris sur les changements typiques qui se produisent dans le cerveau d'une personne atteinte de la maladie de Parkinson. La plupart de ces changements ne peuvent être constatés que par un examen minutieux du cerveau après le décès.



L'une des observations les plus typiques est une perte cellulaire due à la mort de cellules dans une région précise du cerveau appelée substance noire. À mesure que les cellules de la substance noire meurent, les symptômes de la maladie s'aggravent. Normalement, les cellules de la substance noire produisent un composé appelé dopamine. Lorsque ces cellules disparaissent, la concentration de dopamine diminue. La baisse des concentrations de dopamine produit alors certains des symptômes de la maladie de Parkinson.

Les personnes atteintes de la maladie de Parkinson présentent généralement d'autres altérations de la substance noire. Celles-ci comprennent la présence de corps de Lewy dans les cellules qui restent. Les corps de Lewy ont été décrits pour la première fois en 1912 par le Dr Friederich Lewy, un pathologiste. Récemment, les scientifiques ont appris que la principale protéine contenue dans les corps de Lewy était l'alpha-synucléine, qui est codée par un gène appelé SNCA1. Il y a six ans, on a découvert que des modifications du gène SNCA1 étaient responsables de certaines formes rares de la maladie de Parkinson.

Les neuropathologistes examinent minutieusement le cerveau pour découvrir où se trouvent les corps de Lewy. Dans la maladie de Parkinson, les corps de Lewy sont présents non seulement dans la substance noire, mais également dans d'autres cellules du tronc cérébral. Dans d'autres maladies associées à des symptômes semblables à ceux de la maladie de Parkinson, telles que la maladie diffuse à corps de Lewy, les corps de Lewy se trouvent dans le cortex cérébral.

L'étude PROGENI a encouragé les participants à envisager l'examen de leur cerveau après leur décès. Par un examen minutieux, le neuropathologiste peut confirmer le diagnostic de maladie de Parkinson si les changements caractéristiques sont observés dans le cerveau. Dans certains cas, l'examen du neuropathologiste révèle que la personne ne souffrait pas de la maladie de Parkinson, mais d'une autre maladie liée à la maladie de Parkinson. Cela peut être une observation importante pour la famille. **Si vous souhaitez en savoir plus sur l'autopsie, veuillez communiquer avec Cheryl Halter au 1 888 830-6299.**

Comment rester jeune

Source : American Parkinson's Disease Association

- Oubliez les nombres non essentiels, par exemple votre âge, votre poids et votre taille. Laissez le médecin s'en préoccuper.
- Ne fréquentez que des gens optimistes. Les grognons ne feront que vous déprimer.
- Continuez d'apprendre. Prenez des cours d'informatique, de jardinage, d'artisanat, peu importe. Ne laissez jamais votre cerveau inactif.
- Profitez des choses simples.
- Riez fort, souvent et longtemps. Riez à en perdre le souffle.
- Il arrive qu'on soit triste. Souffrez, pleurez et passez à autre chose. La seule personne qui demeure avec nous toute notre vie est nous-même. Soyez vivant pendant que vous êtes en vie.
- Entourez-vous de ce que vous aimez, qu'il s'agisse de votre famille, d'animaux familiers, de souvenirs, de musique, de plantes, de passe-temps, peu importe.
- Votre santé est précieuse : si elle est bonne, prenez-en soin. Si elle est instable, améliorez-la. Si vous ne pouvez pas l'améliorer vous-même, demandez de l'aide et renseignez-vous.
- N'entretenez pas un sentiment de culpabilité. Entretenez votre maison, votre jardin, vos connaissances, mais pas votre culpabilité.
- Dites à vos proches que vous les aimez, chaque fois que vous en avez l'occasion.

Et n'oubliez jamais ceci : la vie ne se mesure pas au nombre de fois que l'on respire, mais au nombre de moments qui nous coupent le souffle!

Sources d'information et de soutien utiles

American Parkinson Disease Association (APDA)

<http://www.apdaparkinson.org>

Tél. : (718) 981-8001 ou (800) 223-2732

The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research

<http://www.michaeljfox.org>

Tél. : (800) 708-7644

National Parkinson Foundation

<http://www.parkinson.org/>

Tél. : (305) 547-6666 ou (800) 327-4544

Parkinson's Disease Foundation (PDF)

<http://www.parkinsonsfoundation.org>

Tél. : (212) 923-4700 ou (800) 457-6676

Parkinson Disease Information and Resources

www.pslgroup.com/PARKINSON.HTM

The Parkinson Study Group (PSG)

<http://www.parkinson-study-group.org/>

World Parkinson Disease Association

<http://www.wpda.org>

Tél. : [39] 02 66713111 (Italie)

Parkinson's Action Network (PAN)

info@parkinsonsaction.org

<http://www.parkinsonsaction.org>

Tél. : (800) 850-4726 ou (202) 842-4101

Calif. : (707) 544-1994 • Téléc. : (202) 842-4105