

Info PROGENI

BULLETIN D'INFORMATION DU GROUPE DE RECHERCHE SUR LA MALADIE DU PARKINSON : L'INITIATIVE DE GÉNÉTIQUE ORGANISÉE
Volume 10 • 2008

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, 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 travaillent également à l'Université de l'Indiana, à l'Université de Rochester et à l'Hôpital pour enfants de Cincinnati.

L'étude PROGENI et l'étude PROGENI Cares sont commanditées par les Instituts nationaux de la santé (NIH) des États-Unis et portent sur environ 857 familles atteintes, ou possiblement atteintes, de la MP, et ce, à travers l'Amérique du Nord. Pour être admissibles à l'étude, les personnes doivent être atteintes de MP, ou probablement atteintes de MP, et avoir des antécédents familiaux de MP. L'étude PROGENI Cares comprend maintenant près de 600 personnes atteintes de MP et leurs sujets témoins en bonne santé.

Nous aimerions remercier les nombreuses familles qui ont participé à PROGENI en fournissant l'information concernant leurs antécédents familiaux et en effectuant la visite de l'étude. Nous espérons que grâce aux efforts fournis par tous les participants, nous pourrions 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.

PARKINSON'S RESEARCH: THE ORGANIZED GENETICS INITIATIVE (PROGENI)

Department of Medical and Molecular Genetics
Hereditary Genomics Division
410 West 10th Street, HS 4000
Indianapolis, IN 46202-3002
Téléphone : 1-888-830-6299
Courriel : progeni@iupui.edu

Nouvelles approches pour découvrir des gènes qui augmentent le risque de maladie de Parkinson Par Tatiana Foroud, Ph.D.

Au cours des dernières années, il y a eu une révolution dans les méthodes employées par les chercheurs pour étudier l'ADN, notre matériel génétique. Dans le passé, lorsque nous commençons à chercher des gènes qui augmentent le risque de maladie de Parkinson (MP), nous devions analyser environ 400 positions différentes dans l'ADN d'une personne. Aujourd'hui, il est possible de tester des centaines de milliers, voire un million, de positions différentes dans l'ADN.

Comment est-ce possible? Commençons par une brève revue de l'ADN. Chaque cellule de notre corps, sauf quelques exceptions, contient de l'acide désoxyribonucléique (ADN), qui est l'élément constitutif de nos gènes. L'ADN est souvent représenté comme une échelle. Les barreaux de l'échelle sont constitués d'une série de quatre nucléotides, représentés par quatre lettres différentes : A (adénine), T (thymine), G (guanine) et C (cytosine). La séquence d'ADN est composée de plus de trois milliards de lettres. À l'intérieur de cette séquence se trouvent des parties spéciales d'ADN, appelées gènes, qui déterminent des traits comme la couleur des yeux, la couleur des cheveux, et nous pensons que certains d'entre eux influencent le risque d'une personne de souffrir de la MP.

Les chercheurs connaissent la structure de base de l'ADN depuis près de 50 ans. Toutefois, il a fallu beaucoup de temps pour mettre au point les outils et les techniques de laboratoire qui nous permettent d'examiner l'ADN

avec suffisamment de précision pour y déceler de petits changements au niveau de la séquence qui entraînent chez certaines personnes un risque accru pour une maladie donnée, par exemple la MP.

Une percée importante qui a grandement contribué à la mise au point de nouvelles méthodes d'analyse de l'ADN est le séquençage du génome humain. L'une des découvertes inattendues du Projet Génome humain est que la variation des séquences d'ADN entre les personnes est plus grande que ce que l'on pensait originalement; on a maintenant découvert des millions de variations dans la séquence d'ADN. La plupart de ces variations de la séquence d'ADN sont probablement bénignes pour la santé, mais les scientifiques ont rapidement appris à utiliser cette information pour améliorer notre capacité en recherche scientifique. De nouvelles méthodes ont été mises au point puis graduellement perfectionnées, si bien que nous en sommes au point où l'on peut tester des centaines de milliers de positions différentes dans la séquence d'ADN en une seule expérience de laboratoire. Il est important de noter que même lorsqu'un chercheur est capable de tester des centaines de milliers de positions, il en reste tout de même des millions qui ne sont pas testées. Nous n'en sommes qu'à l'étape d'échantillonnage de l'information génétique d'une personne.

Que pouvons-nous accomplir avec toute cette nouvelle technologie? L'une des choses importantes que nous voulons accomplir est l'identification de gènes qui augmentent le risque de MP. Une manière d'y parvenir consiste à comparer l'ADN de personnes atteintes de MP à celui de personnes qui n'ont pas la maladie. Bien que nous ne puissions comparer la totalité de l'ADN des personnes atteintes ou non de MP, nous pouvons le faire à plusieurs centaines de milliers de positions. C'est exactement ce que nous faisons dans l'étude PROGENI. Nous terminons actuellement une étude qui compare l'ADN à ces nombreuses positions différentes chez environ 500 personnes atteintes de MP et 1000 personnes qui n'ont pas la maladie. Nous cherchons des variations qui sont présentes à une ou plusieurs de ces positions plus souvent chez les personnes atteintes de MP que chez les autres. Nous espérons que cette analyse nous fournira des indices permettant d'identifier de nouveaux gènes qui rendent certaines personnes plus susceptibles que d'autres de souffrir de la MP. Nous espérons avoir les résultats de cette étude d'ici la fin de l'année.

La dépression dans la maladie de Parkinson

Par Nathan Pankratz, Ph.D.

Le Dr Pankratz participe à l'étude PROGENI depuis 5 ans et exécute bon nombre des analyses statistiques pour les publications sur les résultats de l'étude.

Des études ont montré qu'environ la moitié des personnes atteintes de MP souffrent de dépression à un moment quelconque au cours de la maladie. On pense de plus en plus que la dépression n'est pas seulement une réaction à la maladie, mais qu'elle en est aussi une partie intégrante.

Pourquoi y aurait-il un lien entre la dépression et la MP?

La MP affecte différentes parties du cerveau. Les personnes atteintes de MP ont une perte de cellules dans une région du cerveau appelée substance noire. Ces cellules produisent de la dopamine et assurent la régulation des mouvements. De plus, la MP affecte également les cellules du cerveau qui produisent la sérotonine et la noradrénaline, des substances qui influent sur l'humeur. Par conséquent, il n'est pas étonnant que la dépression devienne plus fréquente à mesure que progresse la MP.

Qu'avons-nous appris sur la dépression chez les participants de l'étude PROGENI?

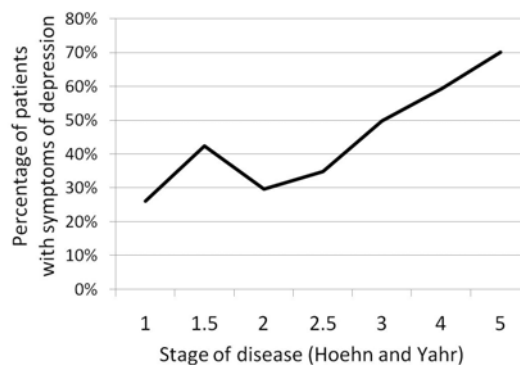
Nous nous sommes récemment demandé si les participants à l'étude PROGENI éprouvaient plus de symptômes de dépression aux stades plus tardifs de la maladie. Dans le cadre de la visite, nous avons demandé aux participants de remplir un questionnaire sur la dépression. Nous avons ensuite utilisé l'information de ce questionnaire pour classer les personnes en deux catégories, selon qu'elles présentaient ou non des signes de dépression.

Lors de votre visite pour l'étude, le neurologue a rempli une échelle qui nous permet d'évaluer les symptômes de MP de chaque personne. Cette échelle porte le nom de ses auteurs, les D^{rs} Hoehn et Yahr. L'échelle de Hoehn et Yahr résume le degré d'incapacité due à la MP chez un sujet, les scores allant de 0 (aucune incapacité due à la MP) à 5 (grave incapacité due à la MP). Comme on le voit dans la figure, le pourcentage de participants à l'étude PROGENI qui se classe dans la catégorie des personnes avec symptômes dépressifs augmente parallèlement au degré d'incapacité (c.-à-d. aux stades tardifs de la maladie).

À quel moment la dépression commence-t-elle chez les patients atteints de MP?

Les données de l'étude PROGENI, ainsi que les résultats obtenus par d'autres chercheurs, portent à croire que la proportion de patients atteints de MP qui a des symptômes dépressifs augmente à mesure que la maladie s'aggrave. Toutefois, il y a eu d'autres études qui semblent indiquer que la dépression pourrait en fait être l'un des tout premiers symptômes de MP, se manifestant même avant les tremblements ou la lenteur des mouvements. Il est important de noter que la dépression ne cause pas la MP. En outre, la plupart des personnes souffrant de dépression ne seront pas atteintes de la MP par la suite. Enfin, et c'est

peut-être le point le plus important, de nombreuses personnes atteintes de MP ne souffriront jamais de dépression ou n'auront jamais de symptômes dépressifs.



Existe-t-il d'autres facteurs de risque importants qui pourraient nous indiquer qui est plus susceptible de souffrir de dépression?

Les recherches ont montré que les parents proches d'une personne atteinte de MP n'ont pas seulement un risque accru de MP, mais également un risque accru de dépression et d'anxiété. Cette observation vient corroborer l'idée que la dépression a une origine biologique et que celle-ci est probablement génétique.

Dans le cadre de l'étude PROGENI, nous avons également évalué si d'autres facteurs pouvaient augmenter le risque de symptômes dépressifs. Certains facteurs liés à la dépression dans la population générale, comme des antécédents familiaux de dépression, ont également été associés à des signes de dépression dans l'étude PROGENI. Toutefois, d'autres facteurs qui jouent un rôle dans la population générale, par exemple le sexe féminin ou le vieillissement, ne se sont pas révélés associés à un risque accru de symptômes dépressifs. Dans l'étude PROGENI, les sujets qui avaient le plus besoin d'aide pour manger, s'habiller et effectuer leurs tâches quotidiennes présentaient les taux de symptômes dépressifs les plus élevés.

Que pouvez-vous faire si la dépression ou les symptômes dépressifs sont une source d'inquiétude pour vous?

L'un des défis dans l'étude de la dépression dans la MP est que les symptômes de MP présentent souvent une grande ressemblance avec les signes classiques de dépression. Par exemple, l'apathie, les troubles du sommeil, les problèmes de concentration et la lenteur des mouvements sont souvent observés chez les patients atteints de MP, en présence ou en l'absence de dépression. Il peut également y avoir des différences entre la dépression chez les patients atteints de MP et la dépression dans la population générale. Par exemple, il y a des données montrant que les patients atteints de MP qui sont dépressifs sont moins susceptibles de présenter un sentiment de culpabilité ou des idées suicidaires, mais plus susceptibles de souffrir d'anxiété et d'apathie générale. Une chose qui est vraie dans les deux groupes est que la dépression est sous-diagnostiquée et insuffisamment traitée. **Si vous pensez que vous-même ou l'un de vos proches souffrez de dépression, veuillez en parler à votre médecin et à d'autres personnes ressources.**

Étant donné que la dépression est probablement due à des changements neurochimiques dans le cerveau qui accompagnent la MP, une médication pourrait être utile. Cela dit, il existe d'autres moyens efficaces de faire face aux symptômes de dépression, entre autres le counseling, les groupes de soutien, la gestion du stress et les techniques de relaxation. La pratique régulière d'exercices peut également aider à soulager tant les symptômes de dépression que ceux de MP.

Le Groupe d'études sur le Parkinson

Par Claire E Wegel, MPH

Indiana University School of Medicine

Ce sera bientôt le dixième anniversaire de l'étude PROGENI et nous aimerions souligner l'impressionnant effort collectif qui est requis pour assurer la bonne marche du projet. Avec les années, des visites pour l'étude PROGENI ont été effectuées dans pas moins de 68 centres du Groupe d'études sur le Parkinson (PSG) à différents endroits des États-Unis, du Canada et de Porto Rico. Le PSG est un organisme à but non lucratif voué à la recherche sur la MP et constitue la principale source de participants pour l'étude PROGENI. Actuellement, le PSG compte au total 85 centres actifs aux États-Unis, au Canada, à Porto Rico et aux îles Vierges, où travaillent 350 investigateurs, coordonnateurs et autres scientifiques expérimentés dans le traitement de la MP et la recherche sur la maladie.

Comme la MP est une maladie complexe qui varie par la forme, les symptômes et la vitesse d'évolution, les études menées sur la maladie requièrent généralement un nombre élevé de participants, bien plus que le nombre de personnes habituellement traitées par un seul neurologue. C'est la prise de conscience de cette réalité qui a mené à la création du PSG en 1986. Au fil des ans, le PSG a établi un partenariat avec les National Institutes of Health et un certain nombre de sociétés pharmaceutiques dans le but d'étudier de nouveaux traitements pour la MP. Les médicaments qui ont été commercialisés avec l'aide du PSG comprennent le pramipexole (Mirapex®),

l'entacapone (Comtan®), la rotigotine (Neupro®) et la rasagiline (Azilect®).

Le PSG ne donne pas seulement la possibilité de recruter un grand nombre de personnes dans les recherches sur la MP, mais il fournit une infrastructure permettant de s'assurer que ces recherches se conforment à des normes scientifiques rigoureuses. Chaque étude est examinée par un comité d'experts dans le traitement et la recherche sur la MP et les résultats de bon nombre de ces études ont été publiés dans des journaux scientifiques avec comités d'évaluation par des pairs.

L'étude PROGENI a un comité de direction composé d'investigateurs membres du PSG. Ce groupe de cliniciens et de chercheurs joue un rôle actif dans l'orientation des recherches de l'étude PROGENI et passe en revue les articles de compte rendu des études avant leur publication. Le comité de direction de PROGENI est présidé par le D^r Tatiana Foroud et le D^r Ronald Pfeiffer, directeur de la Division des maladies neurodégénératives à la University of Tennessee. Les autres membres du comité sont le D^r Lawrence Elmer (University of Toledo), le D^r Neal Hermanowicz (University of California, Irvine), le D^r Kelly Lyons (University of Kansas), le D^r Karen Marder (Columbia University), le D^r Frederick Marshall (University of Rochester), le D^r David Oakes (University of Rochester) et le D^r Eric Siemers (Eli Lilly).

Pour de plus amples renseignements sur le PSG, ses études, ses centres participants et ses publications, veuillez visiter le site <http://www.parkinson-study-group.org/>

Expansion du recrutement pour l'étude PROGENI

Par Tatiana Foroud, Ph.D.

Indiana University School of Medicine

Au cours de la dernière décennie, l'étude PROGENI n'a recruté que des familles dans lesquelles au moins deux frères ou sœurs encore vivants étaient atteints de la maladie de Parkinson (MP). La raison pour laquelle nous avons recruté des frères et sœurs atteints de MP était que nous pensions que le rôle des facteurs génétiques dans le risque serait plus important si plusieurs membres de la famille étaient atteints de la maladie. De plus, les techniques à notre disposition durant la majeure partie des dix dernières années ne nous permettaient d'étudier que des familles où il y avait au moins deux personnes atteintes. Grâce à la participation de

nombreuses familles comportant des frères et sœurs atteints de MP, les chercheurs de l'étude PROGENI ont été en mesure de mieux comprendre le rôle de plusieurs gènes importants dans la MP, dont LRRK2, PRKN et d'autres.

Au cours des dernières années, comme il est décrit dans un des articles il y a eu des progrès majeurs dans les techniques d'identification des gènes qui augmentent le risque de souffrir de maladies telles que la MP. Ces techniques ont modifié la conception des études. Ainsi, nous sommes en train d'apporter des changements à l'étude PROGENI qui nous permettront de faire participer plus de familles, tout en utilisant les technologies les plus modernes à notre disposition pour découvrir les gènes en cause dans la MP.

Dorénavant, nous pourrions admettre à l'étude des personnes qui ont reçu un diagnostic de MP et qui ont un parent, un frère/sœur ou un enfant atteint de MP. Dans les familles qui répondent à ces critères, il sera désormais possible pour une seule personne atteinte de MP de participer. Les familles où des frères et sœurs sont atteints de la maladie seront encore admissibles à l'étude PROGENI évidemment, mais cette nouvelle procédure permettra à un plus grand nombre de personnes de participer à l'étude de recherche. L'étude PROGENI recrutera donc des personnes ayant reçu un diagnostic de MP et dont le parent, le frère/sœur ou l'enfant atteint de MP est soit décédé soit incapable pour une raison quelconque de participer lui-même à la visite de l'étude. Ces personnes atteintes de MP feront une visite de l'étude comme tous les autres participants à l'étude PROGENI.

Les personnes qui ont participé à l'étude PROGENI sont une importante source de recrutement pour le projet. Nous espérons que vous ferez connaître ces nouveaux critères de recrutement à toutes les personnes que vous connaissez qui ont reçu un diagnostic de MP et qui ont des antécédents familiaux de MP chez un parent, un frère/sœur ou un enfant! Les personnes intéressées à participer sont invitées à composer le 1-888-380-6299 pour s'inscrire.

Le saviez-vous?

- L'étude PROGENI a recruté sa première famille en 1998 et a recueilli de l'information chez près de 850 familles depuis.
- Nous avons recueilli de l'information sur des sujets de 49 États américains, du District de Columbia et de Porto Rico (seul le Delaware n'est pas représenté). De plus, nous avons des sujets de sept des dix provinces canadiennes (le Nouveau-Brunswick, la Nouvelle-Écosse et l'Île-du-Prince-Édouard ne sont pas représentés).
- Nous avons effectué plus de 1680 visites pour l'étude, y compris une en Italie.
- Nous avons recueilli des échantillons de sang de personnes en Angleterre, en Allemagne, en Israël, en Inde, aux Philippines et aux Pays-Bas.
- Le recrutement pour l'étude PROGENI Cares a commencé en 2004, et 264 personnes atteintes de MP ainsi que 298 sujets témoins en bonne santé ont effectué les visites de l'étude au cours des quatre dernières années.

Nouveau centre d'étude PROGENI

Nous profitons de l'occasion pour souhaiter la bienvenue au D^r Edward Drasby, de Port City Neurology, Inc., Scarborough, Maine, à l'étude PROGENI. Grâce au D^r Drasby et à Meg Lannon, cette région sera désormais représentée dans l'étude. Bienvenue au D^r Drasby.