

Info PROGENI

BULLETIN D'INFORMATION DU GROUPE DE RECHERCHE SUR LA MALADIE DU PARKINSON : L'INITIATIVE DE GÉNÉTIQUE ORGANISÉE
Volume 5 • Printemps 2005

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

PROGENI et le gène PARK8

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.

Gènes responsables de la MP

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

Récemment encore, bien des scientifiques croyaient que la maladie de Parkinson (MP) résultait uniquement de facteurs environnementaux. Maintenant, après la mise en évidence récente de six gènes responsables de la MP et d'une poignée d'autres capables d'accroître le risque de la maladie, les chercheurs commencent à avoir une idée plus complète de l'origine de la MP et le tableau qui émerge est une association de facteurs génétiques et environnementaux.

Le premier gène associé à la MP a été mis en évidence au cours de l'étude d'une très grande famille dont soixante membres étaient atteints de la maladie. Après avoir examiné leur ADN, on a découvert une mutation, c'est-à-dire un changement dans la séquence normale d'ADN, chez les membres de la famille ayant la maladie. Ce changement touche le gène (également appelé PARK1) qui code pour une protéine nommée synucléine alpha. Les personnes porteuses d'une mutation dans ce gène produisent soit une protéine défectueuse soit la protéine normale en trop grande quantité; dans les deux cas, la protéine forme des agrégats et devient toxique pour l'organisme. Après cette découverte, les scientifiques ont rapidement étudié ce gène dans d'autres familles atteintes de la MP pour déterminer si elles avaient également subi une modification de la séquence d'ADN du gène. Toutefois, après l'examen de milliers de familles, il s'est avéré que très peu avaient une mutation dans le gène de la synucléine alpha et la plupart d'entre elles vivaient dans des régions géographiques bien distinctes en Italie, en Grèce et en Allemagne. Par conséquent, les modifications de la séquence d'ADN du gène de la synucléine alpha sont probablement une cause relativement rare de la MP. Cela dit, la découverte du gène de la synucléine alpha a permis d'apprendre sur la MP une quantité incroyable d'information qu'il aurait été difficile, voire impossible, de trouver autrement.

Un an plus tard, un deuxième gène en cause dans la MP a été découvert. Ce gène, connu également sous le nom de PARK2, code pour une protéine, la parkine, dont la fonction consiste à retirer l'excédent de protéines de la cellule. Comme il a été mentionné plus haut, un excès de synucléine alpha dans le cerveau peut mener à la MP; par conséquent, si le gène de la parkine ne fonctionne pas correctement, la synucléine alpha et d'autres protéines finissent par atteindre une concentration dangereuse, ce qui peut provoquer l'apparition de la MP tôt durant la vie (souvent dès l'adolescence chez ces personnes).

Les mutations dans le gène de la parkine sont une cause de MP plus fréquente que les mutations dans le gène de la synucléine alpha. Cela dit, les mutations du gène de la parkine ont été trouvées chez moins de 1 % des personnes atteintes de la MP.

Au cours des dernières années, beaucoup d'autres gènes qui semblent importants pour l'étiologie de la MP ont été mis en évidence. Les gènes PARK6, PARK7 et PARK8 ont été découverts successivement à intervalles d'un an environ (voir l'article sur l'étude PROGENI et le gène PARK8). Après la découverte de ces trois gènes, les chercheurs ont essayé de comprendre comment les changements dans la séquence d'ADN de ces gènes pouvaient mener à la MP. Ils croient que chacun de ces gènes joue un rôle dans l'élimination des protéines inutiles du cerveau, un processus qui fonctionne un peu comme un système d'élimination des déchets. Chez les personnes atteintes de la MP, il semble que les protéines indésirables s'amassent trop rapidement et que le système cérébral d'élimination des déchets n'arrive pas à suivre, ou encore que le système d'élimination des déchets est endommagé et qu'il ne réussit pas à s'acquitter de sa tâche assez rapidement.

Chaque fois qu'un nouveau gène intervenant dans la MP est découvert, nous approfondissons nos connaissances sur ce qui fonctionne mal dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie. Armés de ces nouvelles connaissances, les scientifiques espèrent inventer de nouvelles façons de combattre la maladie pour que les générations futures n'en souffrent pas. En attendant, il est important que l'étude PROGENI continue d'identifier des familles ayant deux enfants ou plus atteints de la MP. Ainsi, nous découvrirons d'autres gènes qui interviennent dans l'apparition de la MP, ce qui, nous l'espérons, permettra de mettre au point rapidement de nouveaux traitements pour la maladie.

La Fondation Michael J. Fox accorde une subvention aux chercheurs de l'étude PROGENI

Par Tatiana Foroud, Ph.D., Université de l'Indiana

Depuis 2000, la Fondation Michael J. Fox pour la recherche sur la maladie de Parkinson (FMJF) participe activement à l'avancement des recherches sur la maladie de Parkinson (MP). La FMJF a décidé de concentrer ses efforts dans certains domaines particuliers afin de maximiser son impact sur la recherche sur la MP et son traitement. L'un des premiers domaines choisis par la FMJF a été la génétique.

En octobre 2003, un groupe de chercheurs dirigé par l'équipe de l'étude PROGENI a reçu l'une de cinq subventions octroyées par la FMJF par l'entremise des Edmond J. Safra Global Genetics Consortia. Les chercheurs de l'étude PROGENI se sont associés à un groupe international de chercheurs européens et américains pour concentrer les efforts de recherche sur une région précise du chromosome 5. Nous avons choisi de nous concentrer sur ce chromosome parce que toutes les études indiquent qu'il pourrait contenir un gène qui augmente le risque de

maladie de Parkinson.

Ce groupe international mettra maintenant ses ressources en commun dans l'étude du chromosome 5 pour déterminer plus précisément s'il y a sur ce chromosome un gène important dans la susceptibilité à la maladie de Parkinson. À cette fin, tous les chercheurs étudieront les mêmes séquences d'ADN chez tous les participants à l'étude. Ensuite, des analyses génétiques tenteront de déterminer quelle région du chromosome 5 le groupe devrait examiner pour trouver un gène qui pourrait accroître le risque d'avoir la maladie de Parkinson.

Nous espérons que cette collaboration nous permettra de découvrir plus rapidement des gènes qui augmentent le risque de maladie de Parkinson. Nous avons hâte de pouvoir vous annoncer les résultats de ces analyses!

Nutrition et MP

Par Catherine Ginther, B.S. Université de l'Indiana

La nutrition est une préoccupation très importante pour bien des gens. Il est important de se rappeler de consommer les bons aliments en quantité appropriée selon les préceptes du Guide alimentaire. Par ailleurs, les personnes atteintes de la maladie de Parkinson (MP) peuvent avoir des préoccupations additionnelles. On a montré en effet que le régime alimentaire avait un effet sur les médicaments pris par les patients souffrant de la MP.

Il y a une certaine compétition dans l'estomac entre la lévodopa (Dopar, Larodopa, Madopar, Prolopa, Sydnopa et Sinemet) et les protéines (présentes en grande quantité dans des produits alimentaires tels que la viande, les œufs, les haricots et les noix). Les protéines sont digérées et absorbées avant le médicament, ce qui entraîne un retard de la digestion et de l'absorption de la lévodopa dans la circulation sanguine.

Le passage de la lévodopa du sang vers le cerveau est également retardé étant donné que les protéines sont là encore absorbées en premier. En raison de ces retards, la lévodopa peut parfois sembler moins efficace dans le traitement de la PD. Certains patients constatent que l'effet de la lévodopa « s'affaiblit » et que les mouvements redeviennent difficiles après des années d'utilisation du médicament. Parfois, la quantité de protéines du régime alimentaire doit être ajustée pour prolonger l'efficacité de la lévodopa. Les médecins recommandent de prendre la lévodopa 30 minutes avant les repas pour permettre une digestion adéquate.

N'oubliez pas que les protéines sont une partie essentielle d'une saine alimentation et qu'il ne faut donc pas les exclure complètement. Si vous estimez que vous avez besoin d'aide avec votre régime alimentaire, consultez un diététiste.

Le coin des coordonnateurs

Nom : Carolyn Peterson, inf.

Centre : Université de Creighton

Nous avons effectué 18 visites.

1. Depuis combien de temps faites-vous de la recherche sur la MP avec le Dr Bertoni?

Nous travaillons ensemble depuis 9 ans. Nous avons tous les deux participé à des projets de recherche ailleurs avant.

2. Combien de patients atteints de la MP voyez-vous chaque jour? Chaque semaine?

Nous voyons environ 15 patients par jour ou 30 à 40 par semaine.

3. Combien de visites avez-vous effectuées dans le cadre de l'étude PROGENI?

4. Quelle est la partie de la visite d'étude que vous préférez?

Ce qui me plaît le plus dans les visites, c'est qu'elles me donnent l'occasion d'apprendre où les gens ont vécu et les emplois qu'ils ont occupés au cours de leur vie. Je trouve cela passionnant.

5. Qu'est-ce qui vous plaît le plus dans votre participation à l'étude PROGENI et pourquoi?

L'étude PROGENI donne aux personnes qui y participent l'espoir que la cause de la maladie pourra être découverte et que des médicaments seront mis au point. Les patients veulent toujours savoir « ce qu'il y

a de nouveau dans le traitement. » Ils trouvent encourageant que nous poursuivions nos efforts.

dans le cadre de l'étude PROGENI?

Nous avons effectué 60 visites et terminé l'étude de 29 familles.

Nom : Jean Hall, inf.
Centre : Hôtel-Dieu de Montréal, CHUM

1. Depuis combien de temps faites-vous de la recherche sur la MP avec le Dr Panisset?

Depuis 8 ans.

2. Combien de patients atteints de la MP voyez-vous chaque jour? Chaque semaine?

Le Dr Panisset voit environ 10 patients par jour et environ 50 par semaine. Quant à moi, je ne vois généralement que les patients qui participent aux études et s'il reste du temps, certains des patients qui viennent à la clinique.

3. Combien de visites avez-vous effectuées

4. Quelle est la partie de la visite d'étude que vous préférez?

J'aime rencontrer les frères et sœurs des patients de notre clinique qui sont touchés par la maladie. Parfois, lorsque nous nous rendons sur le terrain, nous rencontrons toute la famille. Il est agréable de rencontrer ces familles dans leur milieu. Certains de nos patients ont mené une vie tellement intéressante.

5. Qu'est-ce qui vous plaît le plus dans votre participation à l'étude PROGENI et pourquoi?

Participer à la mise en évidence d'un lien génétique à la MP qui pourra aider les générations futures.

Maladie de Parkinson : impact sur la conduite automobile

Par Kathleen K. Miller, C.O., Université de l'Indiana

Pour la plupart des gens, conduire une voiture est synonyme de liberté et de maîtrise de sa vie. La conduite automobile a également une importance économique pour beaucoup de personnes. Conduire une voiture est une chose que bien des gens font simplement, sans y penser. Toutefois, la conduite d'un véhicule exige un ensemble complexe de compétences, dont certaines peuvent être affectées par la maladie de Parkinson (MP). Les symptômes de la MP peuvent entraîner des difficultés à réagir rapidement aux imprévus, à tourner le volant, à utiliser l'accélérateur ou à appliquer les freins.

Lorsqu'on doit décider si une personne est capable de conduire sans danger, il faut considérer plusieurs facteurs. La personne a-t-elle l'acuité visuelle nécessaire? Peut-elle juger de la vitesse des autres véhicules afin de garder une distance sécuritaire entre sa voiture et les autres? Plus important encore, ses réflexes sont-ils assez rapides pour faire face aux situations imprévues qui peuvent surgir sur la route?

La décision de renoncer à conduire est difficile; toutefois, la véritable question concerne la sécurité du conducteur et des autres personnes sur la route. Souvent, les membres de la famille d'une personne atteinte de la MP estiment qu'il est temps pour elle d'arrêter de conduire. Ils peuvent avoir raison ou se tromper dans leur évaluation. Il est donc préférable d'en parler avec le médecin traitant. Son opinion peut être très utile pour décider si le patient est capable de conduire sans risque. Le médecin peut offrir un avis objectif de la capacité de la personne, tant sur le plan physique que mental, d'effectuer les tâches complexes nécessaires pour conduire. S'il y a un désaccord dans la famille, le médecin peut être celui qui prendra la décision et qui recommandera que son patient renonce à conduire. Lorsque la

décision est prise par un tiers, cela élimine une partie du ressentiment que le patient pourrait avoir envers ses proches parce qu'ils ont mis en doute ses capacités.

Prendre la décision d'arrêter de conduire est rarement facile, peu importe les circonstances. Lorsque nous vieillissons ou que nous devons composer avec la maladie, la décision peut devenir encore plus difficile. Il peut en résulter une perte d'autonomie et l'obligation de faire appel aux autres pour de l'aide ou le transport. Toutefois, lorsque la décision est prise avec les membres de la famille et le médecin, la transition peut être moins pénible. Il existe des ressources pour le transport des personnes qui ne peuvent pas conduire. Beaucoup de centres de gériatrie, d'organismes religieux et d'autres groupes de service locaux offrent des services de transport dans la collectivité. Pour plus d'information sur la façon de trouver de l'aide pour le transport, adressez-vous à l'infirmière ou au médecin de l'étude PROGENI.

Comité de direction scientifique de l'étude PROGENI

Par Cliff Shults, M.D., Université de San Diego



Le succès de l'étude PROGENI repose entre autres sur l'étroite collaboration entre les chercheurs qui mettent leurs efforts en commun pour comprendre la génétique de la maladie de Parkinson. Afin de faciliter l'étude de toutes les questions liées aux aspects cliniques de la maladie, l'étude PROGENI s'est dotée d'un comité de direction scientifique. Ce comité est présidé par le Dr Cliff Shults, de l'Université de Californie à San Diego.

Actif en recherche sur la maladie de Parkinson depuis 23 ans, le Dr Cliff Shults était le chercheur principal de l'étude *Effects of Coenzyme Q₁₀ in Early Parkinson's Disease* (Effets du coenzyme Q10 sur la maladie de Parkinson précoce), que l'on appelle généralement QE2. En tant que président du comité de direction scientifique de l'étude PROGENI, il collabore avec les neurologues et les coordonnateurs du Groupe d'étude sur la maladie de Parkinson (PGS), les chercheurs du Centre de coordination des essais cliniques à Rochester, New York, ainsi qu'avec les chercheurs à l'Université de l'Indiana et à la Clinique de l'Hôpital pour enfants de Cincinnati. Le Dr Shults et le comité de direction scientifique de l'étude PROGENI ont pour mission de fournir des conseils sur tous les types de problèmes cliniques liés à la maladie de Parkinson, de contribuer à la conception et à la modification des formulaires utilisés pendant les visites de l'étude et d'examiner tous les

articles rapportant les résultats de l'étude.

Le comité de direction scientifique de l'étude PROGENI est composé de plusieurs membres du PSG, neurologues et experts de la maladie de Parkinson qui, ensemble, cumulent des centaines d'années d'expérience dans ce domaine. Les membres du comité sont P. Michael Conneally, Ph.D., Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, Kelly Lyons, Ph.D., Kansas University Medical Center, Kansas City, KS, Karen Marder, M.D., Columbia-Presbyterian Medical Center, New York, NY, Frederick Marshall, M.D., University of Rochester, Rochester, NY, David Oakes, Ph.D., University of Rochester, Rochester, NY, Alice Rudolph, Ph.D., University of Rochester, Rochester, NY, Clifford W. Shults, M.D., University of California, San Diego, San Diego, CA, Aileen Shinaman, J.S.D., University of Rochester, Rochester, NY, et Eric Siemers, Eli Lilly & Company, Indianapolis, IN.