



La maladie de Parkinson

Enjeux, symptômes et thérapie

Matthieu Landon,
Christopher Lalau-Keraly
Guillaume Rousseau

Un bref historique

- 1817 : description de la maladie
"An Essay on the Shaking Palsy"
James Parkinson
- 1957 : Prix Nobel pour Carlsson
- 1967 : Arrivée du premier traitement efficace
- ...
- 19 septembre 2010 : Découverte par l'Inserm de l'extension de la maladie au système entérique



James Parkinson

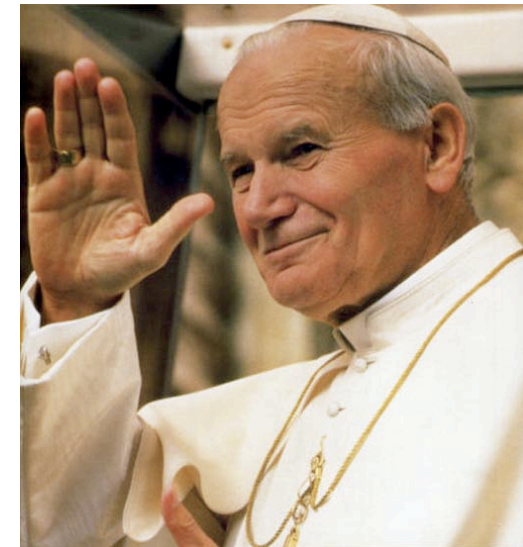
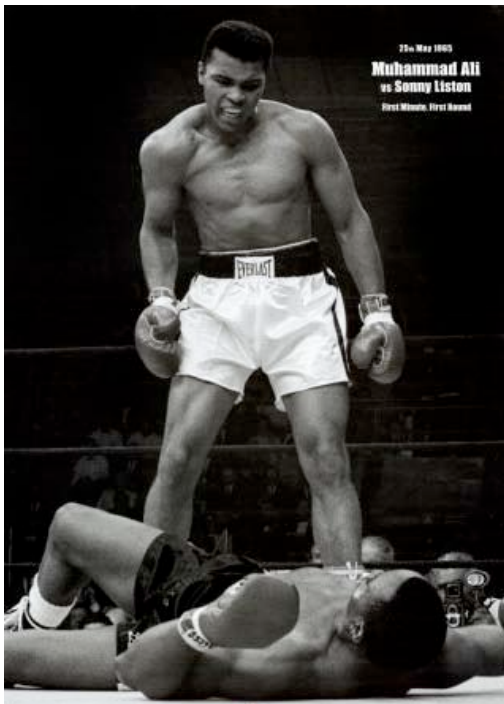
La maladie



- La maladie de Parkinson est identifiée comme une maladie neurodégénérative du système nerveux central, à l'origine des signes moteurs de la maladie (rigidité musculaire et difficultés à effectuer les gestes alternatifs rapides).
- Même la définition est peu maîtrisée...

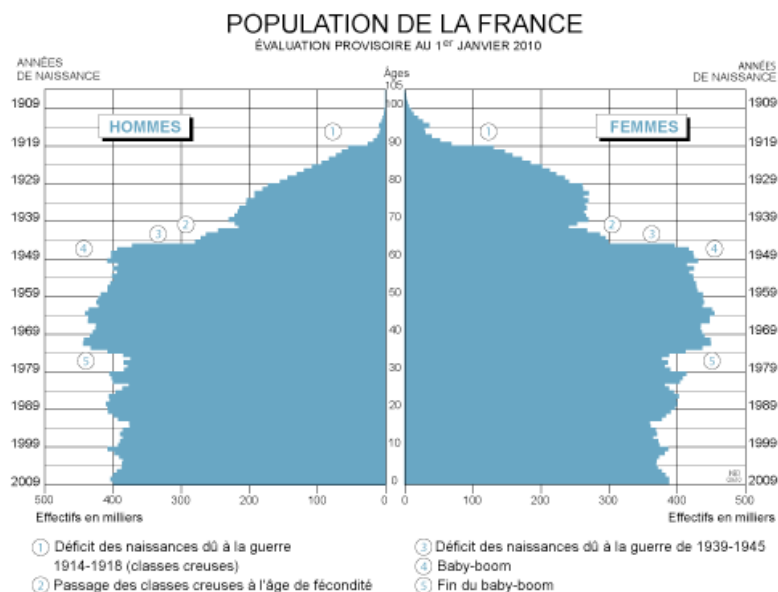
Des enjeux considérables

- 1 50 000 patients selon le chiffre officiel en France
- 6 millions de patients dans le monde



Les enjeux

Vieillesse de la population mondiale et prévalence à la maladie



prévalence (%)

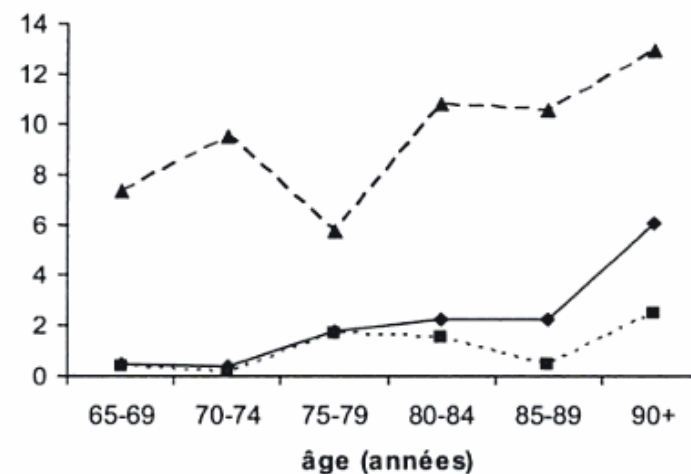


Figure 1.1 : Prévalence de la maladie de Parkinson en fonction de l'âge et du lieu de vie ; cohorte Paquid (d'après les données de [4]).
Trait plein : prévalence estimée dans la population générale. Pointillé court : prévalence en population vivant à domicile. Pointillé long : prévalence en population institutionnalisée.

Cout de la maladie : entre 1500 et 3000€ par semestre

Facteurs de risques



- Etre un homme (1,5x plus de chances)
- Ne pas fumer... (2x plus de chances)
- Caféine (25% moins de chances)
- Choc à la tête, obésité, vie à la campagne...
- Pesticides et produits chimiques.
- Génétique

Plan de l'étude

- I. Explication symptomatique de la maladie

Parkinson's disease

Lees, A. J., Hardy, J. and Revesz, T. (2009)

- Transition : Quelques traitements

- II. Une méthode de thérapie : la thérapie génique

Dopamine Gene Therapy for Parkinson's Disease in a Nonhuman Primate Without Associated Dyskinesia

Béchir Jarraya, Sabrina Boulet, G. Scott Ralph

- Transition : comment étudier une maladie aujourd'hui?

Parkinson's disease

Andrew J Lees, John Hardy, Tamas Revesz

Parkinson's disease is a common progressive bradykinetic disorder that can be accurately diagnosed. It is characterised by the presence of severe pars-compacta nigral-cell loss, and accumulation of aggregated α -synuclein in specific brain stem, spinal cord, and cortical regions. The main known risk factor is age. Susceptibility genes including α -synuclein, leucine rich repeat kinase 2 (*LRRK-2*), and glucocerebrosidase (*GBA*) have shown that genetic predisposition is another important causal factor. Dopamine replacement therapy considerably reduces motor handicap, and effective treatment of associated depression, pain, constipation, and nocturnal difficulties can improve quality of life. Embryonic stem cells and gene therapy are promising research therapeutic approaches.

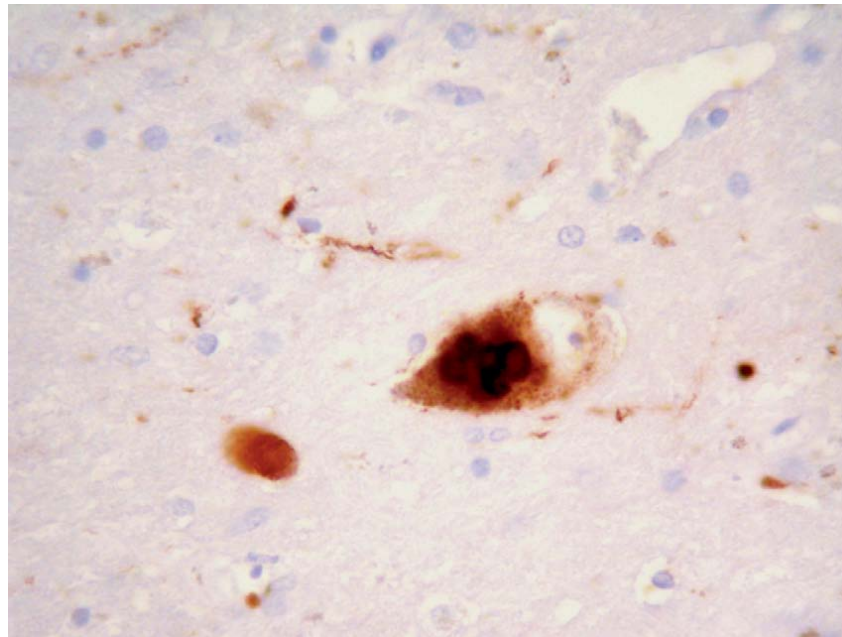
Les syndromes parkinsoniens



- La maladie de Parkinson est le représentant principal des syndromes parkinsoniens, mais pas la seule.
- Il est souvent difficile de faire la différence.
 - ▣ Convulsion dû à une lésion
 - ▣ Paralysie supranucléaire progressive
 - ▣ Atrophie multisystématisée

Physiologie de la maladie de Parkinson

- Perte de neurones à dopamine dans plusieurs régions du cerveau incluant le « locus niger »
- Présence de « corps de Lewy » dans ces neurones chez la plupart des malades



Les corps de Lewy



- Composés de protéines d' α -synucleine qui s'agglomèrent (8–30 μm)
- Apparaissent dans les parties du cerveau dans un ordre spécifique, dont le lobe olfactif
- 10% des personnes mourant après 60 ans en ont dans le cerveau
- Même des tissus greffés finissent contaminés

Des cas génétiques

	Pathological aggregates	Comments
Parkinsonism		
Parkin	Substantia-nigra degeneration but usually no Lewy bodies	Recessive, young onset
<i>PINK1</i>	No pathology reported	Recessive, young onset
<i>DJ-1</i>	No pathology reported	Recessive, young onset
<i>ATP13A2</i>	No pathology reported	Recessive young onset
Parkinson's disease		
α -synuclein	Lewy bodies	Dominant point mutations and duplications. Genetic variability contributes to disease
<i>LRRK-2</i>	Usually Lewy bodies	Dominant mutations
<i>GBA</i>	Lewy bodies	Dominant loss of function mutations increase risk

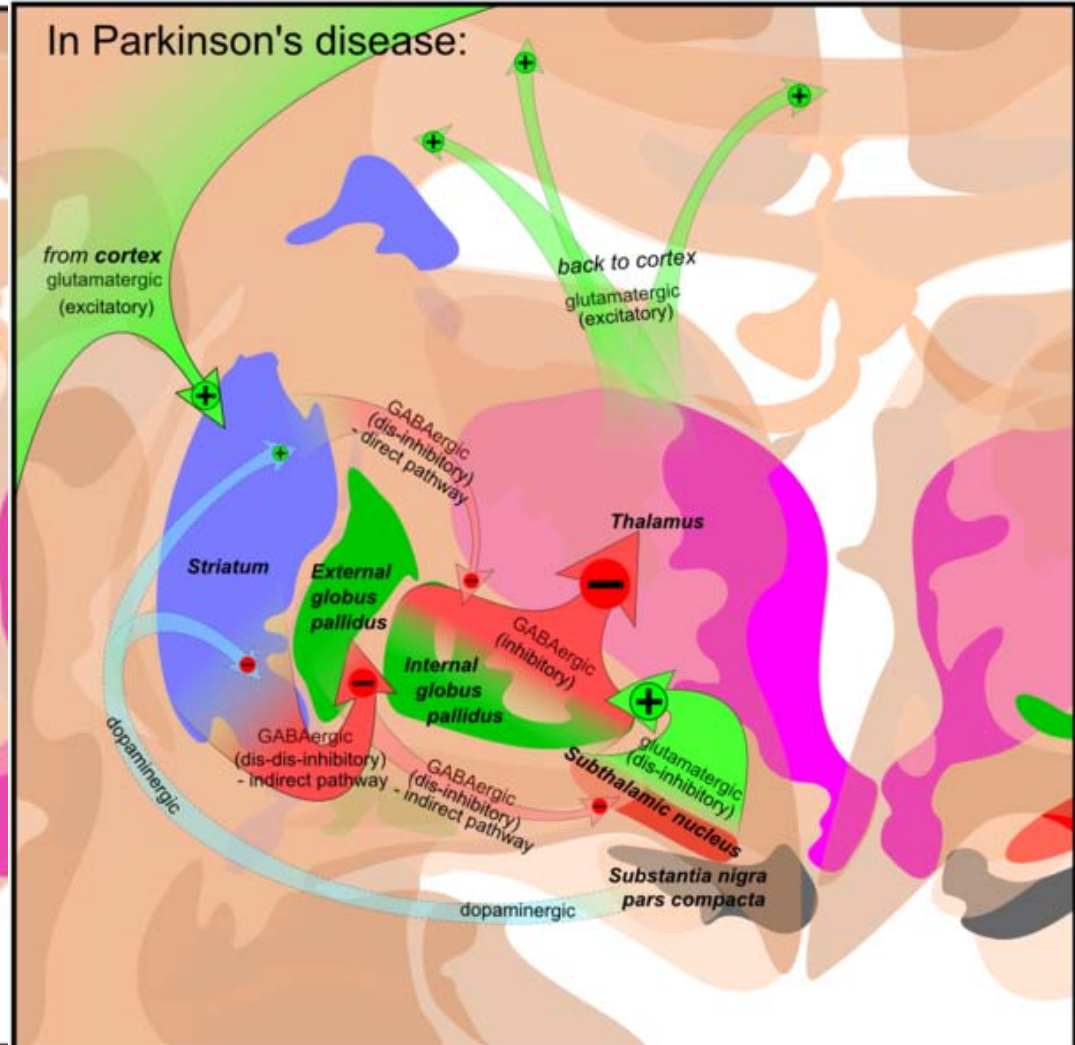
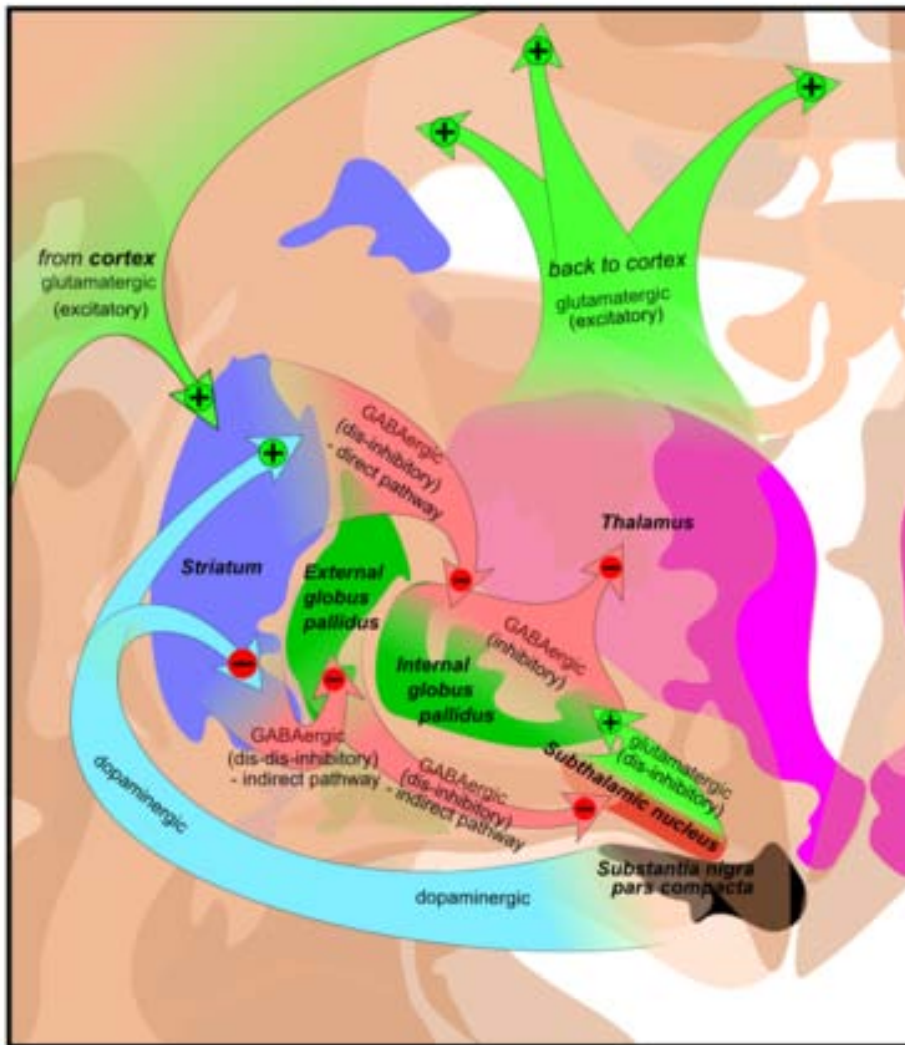
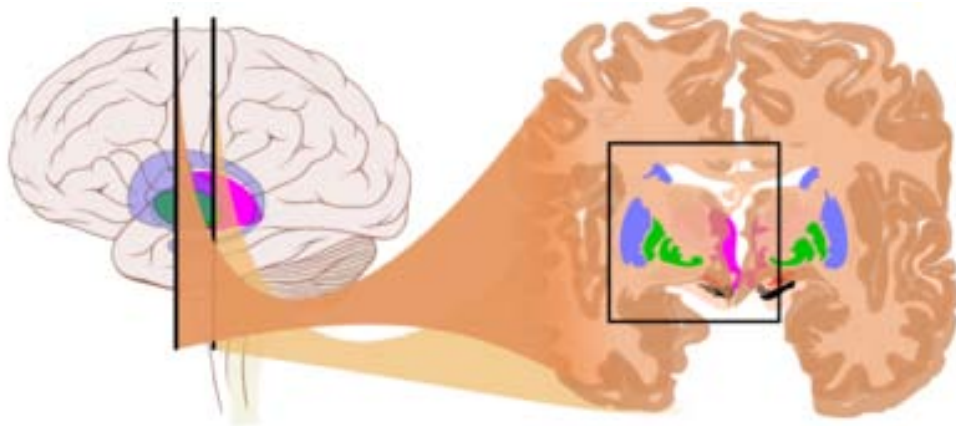
GBA=glucocerebrosidase. *LRRK-2*=leucine rich repeat kinase 2. *PINK1*=PTEN-induced putative kinase 1.

Table: Genes associated to L-dopa-responsive parkinsonism

Les répercussions sur le cortex moteur

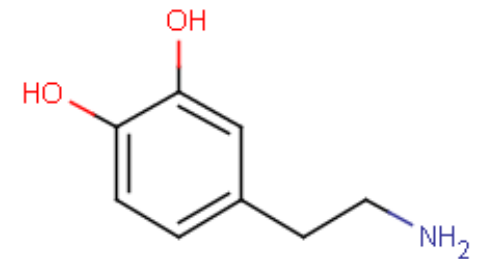
- Le dysfonctionnement du « locus niger » entraîne des répercussions sur le cortex moteur
- Celui-ci cause alors les syndromes physiques visibles (tremblement, akinesie,...)





Des méthodes de diagnostic

- Perte de l'odorat caractéristique de la maladie de Parkinson
- Bonne réponse du malade à la L-dopa
- scintigraphie cérébrale (DATscan)
- Scanners et IRM normaux



Traitements médicamenteux

- L-Dopa : améliore la qualité de la vie.
- Agonistes de la dopamine
- Symptômes un à un
- Effets Placebo ?

Panel 2: Treatment of autonomic and psychological symptoms in Parkinson's disease

Insomnia

Adjust Parkinson's disease drugs, sleep hygiene techniques, or clonazepam

Depression

Serotonin and noradrenergic reuptake inhibitors or amitriptyline

Rapid eye movement behaviour disorders

Adjust Parkinson's disease drugs or clonazepam

Fatigue

Amantidine or selegiline

Day time sleepiness

Modafinil

Psychosis and hallucinations

Adjust Parkinson's disease drugs or antipsychotic (clozapine, quetiapine, and aripiprazole)

Constipation

Osmotic laxatives (macrogol)

Urinary urgency

Check drugs, anticholinergic bladder stabilisers, and desmopressin for nocturia

Impotence

Sildenafil, tadalafil, and vardenafil

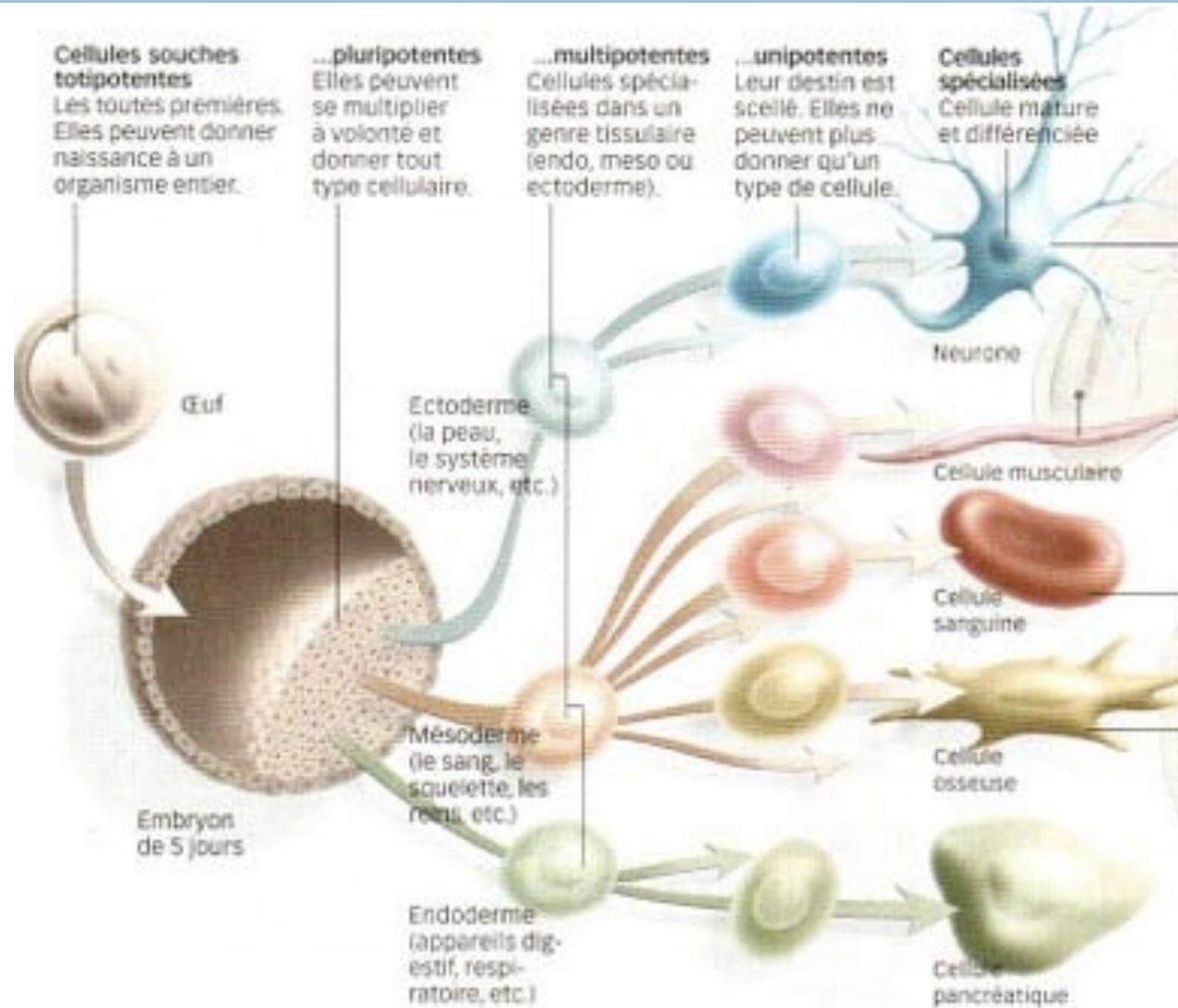
Pain

Adjust Parkinson's disease drugs and muscle relaxants

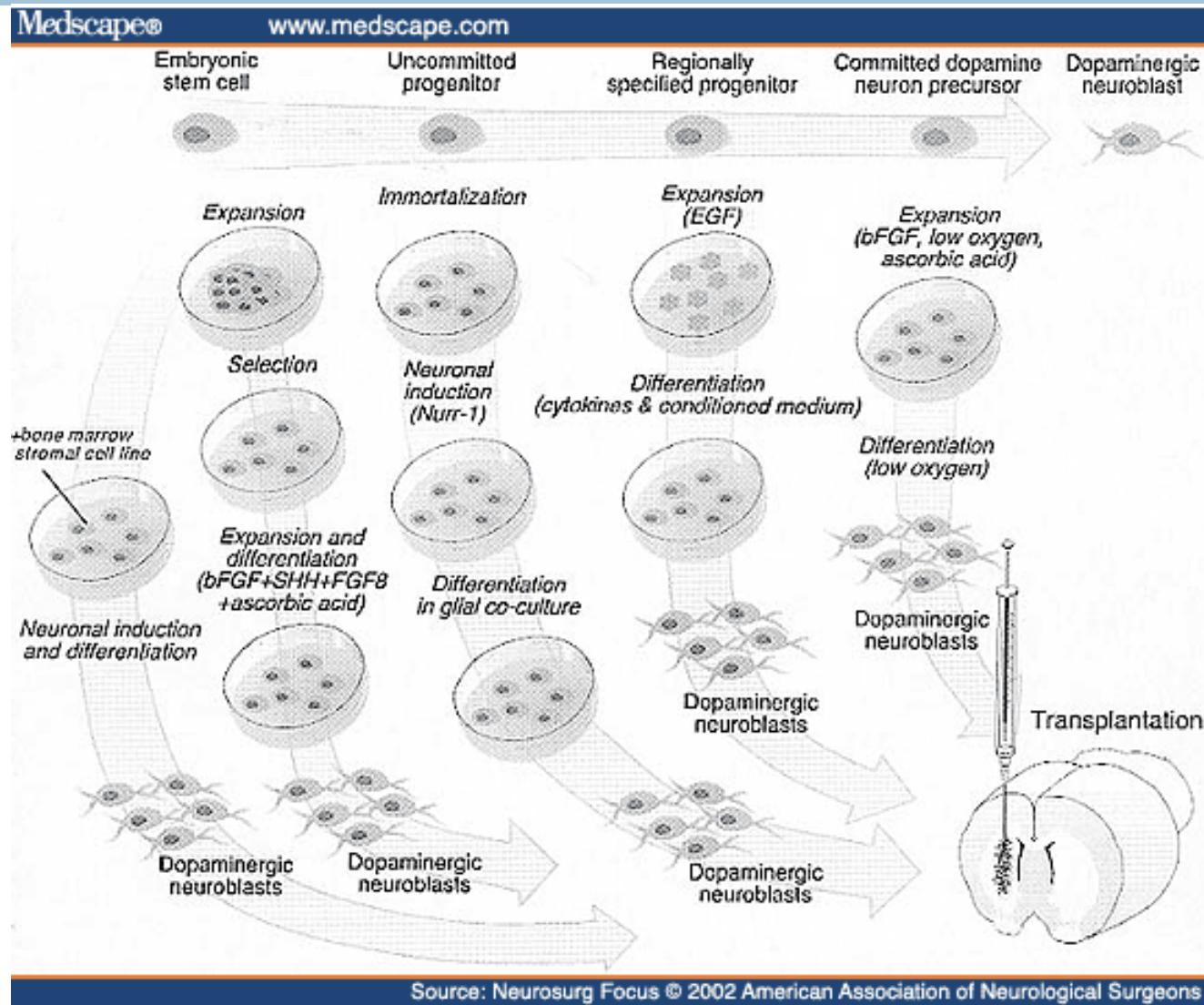
Restless legs

Dopamine agonists

L'espoir des cellules souches



Cellules souches : Implantation directe ?



Autres pistes de traitement



- Régénérer un tissu entier pour le réimplanter
- Régénérer un tissu entier pour faire des études médicamenteuses dessus (traitement personnalisé surtout).
- Promouvoir la capacité de réparation endogène des cellules gliales
- La thérapie génique ?

La thérapie génique



- Envisageable dans de nombreuses maladies génétiques
- En plein développement
- Déjà des résultats probants sur Parkinson

PERSPECTIVE

MEDICINE

Gene Therapy for Dopamine Replacement in Parkinson's Disease

Anders Björklund,^{1*} Tomas Björklund,² Deniz Kirik²

Published 14 October 2009; Volume 1 Issue 2 2ps2

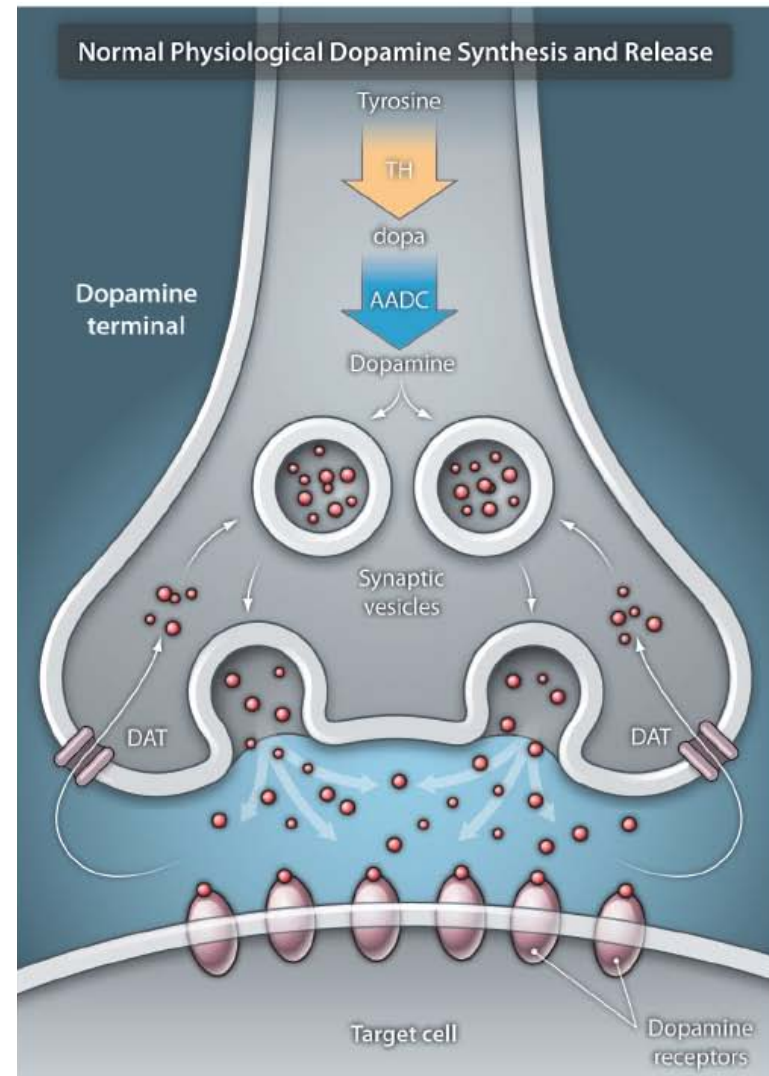
The introduction of L-dopa (L-3,4-dihydroxyphenylalanine) therapy 40 years ago was a revolution in the treatment of patients with Parkinson's disease (PD). With time, however, the shortcomings of oral L-dopa medication became apparent, in particular the appearance of troublesome side effects, expressed as involuntary movements (dyskinesias) that developed over time in many patients. A gene therapy approach, aimed at restoring dopamine synthesis in the affected brain by viral vector delivery of genes that encode the dopamine-synthesizing enzymes, may offer a solution to this problem. Now, a team of French and UK researchers reports promising results in a nonhuman primate model of PD, paving the way for clinical trials of this enzyme-replacement approach.

are caused by the intermittent, pulsatile oral delivery and the associated excessive swings in extracellular dopamine concentrations. Approaches to continuous delivery of L-dopa, by intragastric, duodenal, or intravenous infusion, have indeed proved efficient in ameliorating the dyskinetic side effects (12–14). These insights have inspired the concept of using viral vector delivery of the genes that encode TH and AADC into the brain (a process referred to as gene transfer) as a tool for obtaining a local source of continuous and more physiological dopamine delivery to the striatum. This approach should help patients avoid the side effects associated with standard oral L-dopa medication (15, 16).

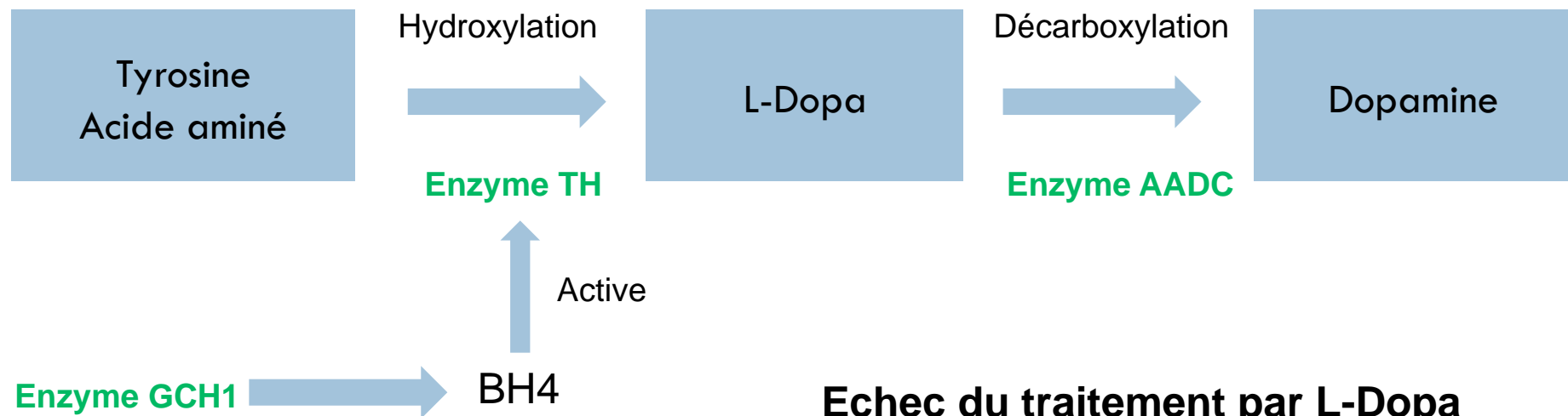
Two versions of this gene therapy approach have now reached the clinic. In an

Rôle de la dopamine

Neurotransmetteur :
Transmission de
l'influx électrique.



Synthèse de la dopamine



**Echec du traitement par L-Dopa
sur le long terme!!**

Deux analyses des effets secondaires de L-Dopa



L'UCSF

De moins de moins d'enzyme AADC au fur et à mesure de la maladie => traitement à la L-Dopa rendu inefficace.

Oxford Biomedica

Problèmes issus du caractère intermittent de l'administration de L-Dopa.

La thérapie Génique



- Objectif : Rétablir la synthèse de dopamine dans les neurones
- Méthode : Introduire un lentivirus possédant les gènes réparateurs dans le cerveau.

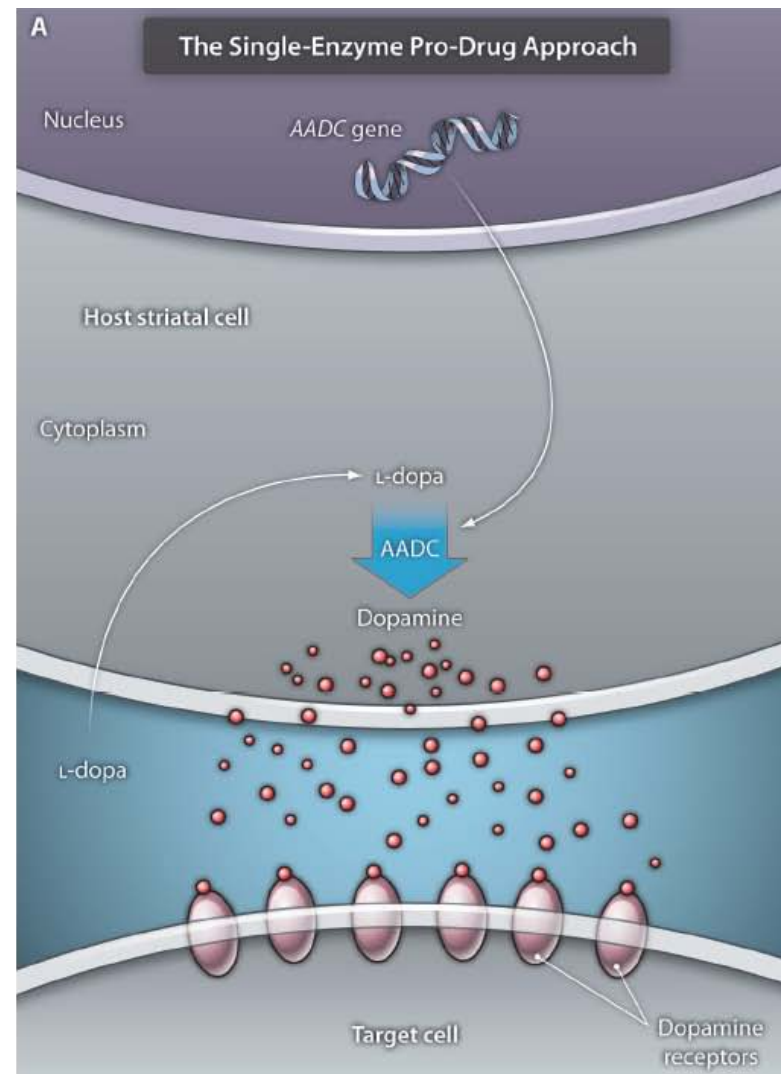
1^{ère} voie, de l'UCSF

Gène de AADC uniquement

Associé au traitement par L-dopa

Sécuritaire

Ne résout pas l'intermittence



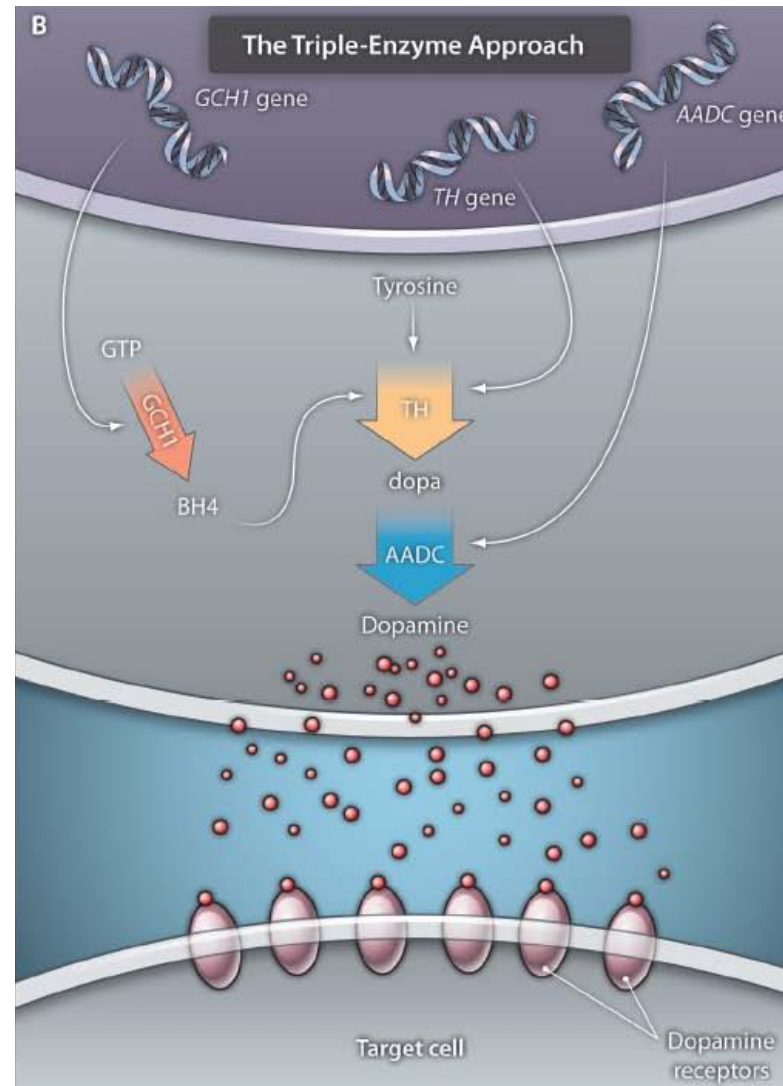
2^{ème} voie, d'Oxford Biomedica

Gènes des trois enzymes

1 seul vecteur!

Mauvais neurones traités

Tests prometteurs



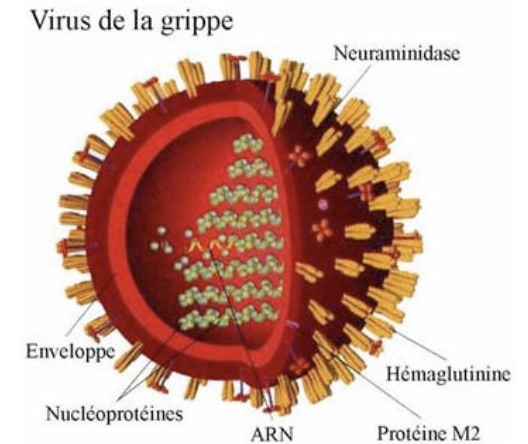
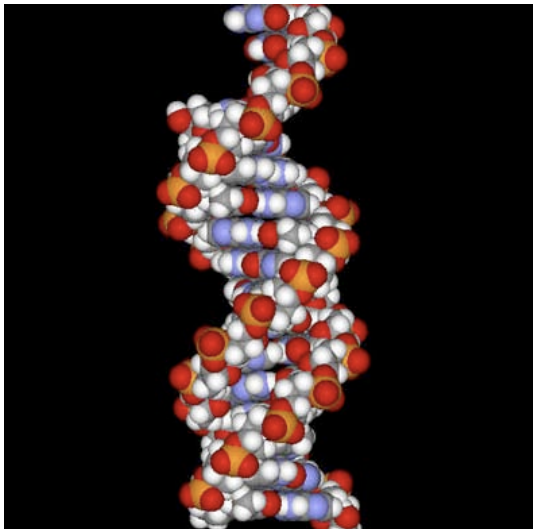
Résultats de l'hôpital Henri-Mondor



- Tests sur les macaques positifs
44 mois sans problèmes.
- Première phase chez l'homme réussie
- Viabilité envisagée vers 2014

Et maintenant ?

- Comment étudier une maladie aujourd'hui ?
Maladie absolument non génétique.

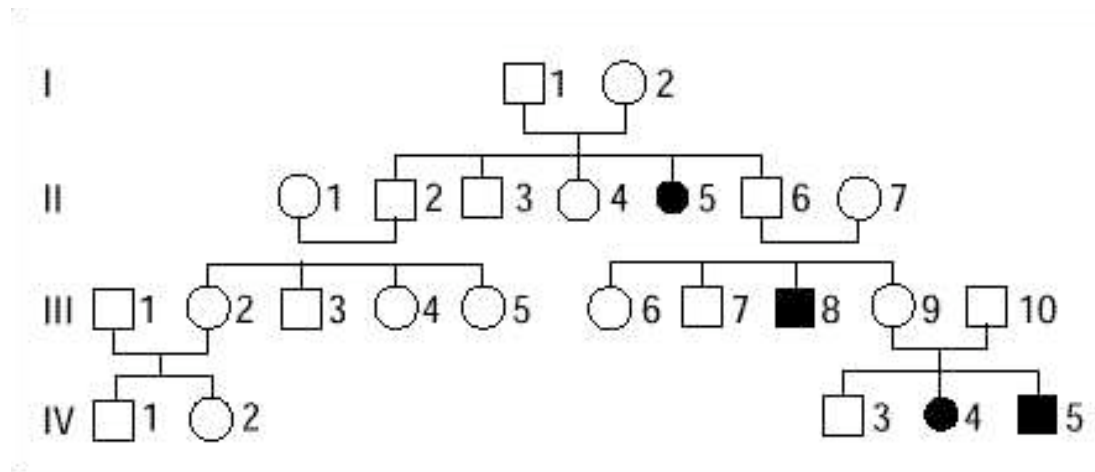


Maladie génétique : facile ?

- 30 000 gènes = 2% du génome...
- Qui est la cause de quoi ?

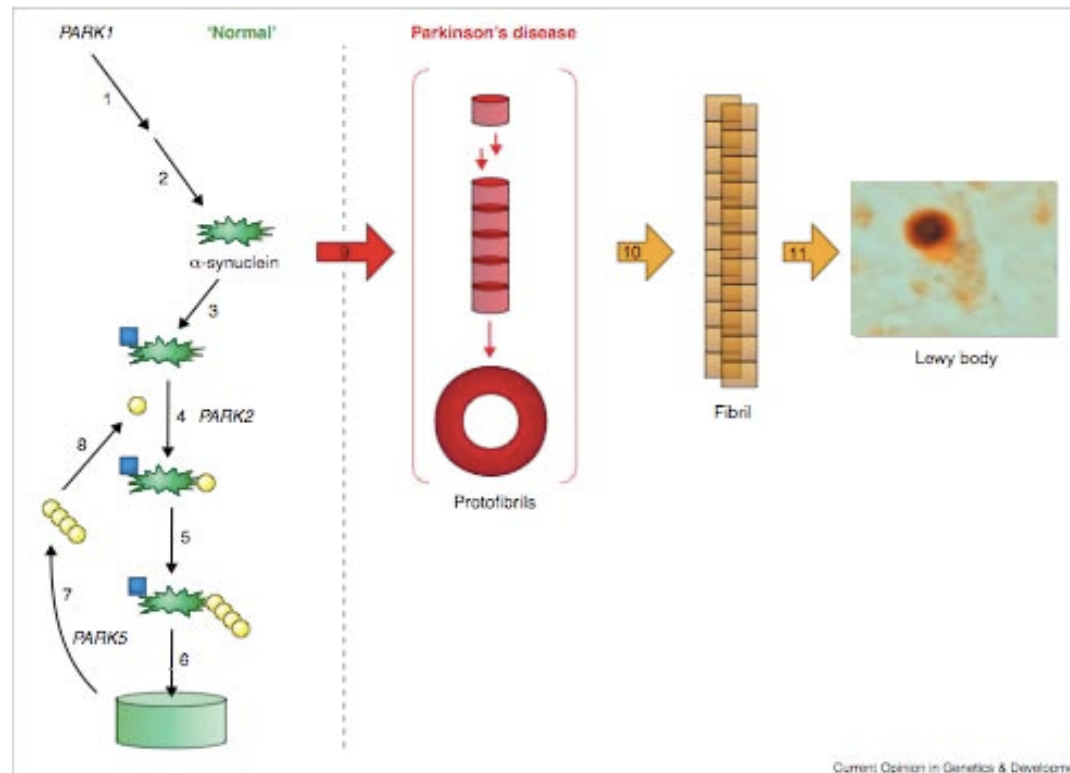
Maladies multifactorielles

- Etude des familles : 6 à 20% de formes familiales
- Jumeaux : 55% chez les monozygotes
- Familles monogéniques



Conclusions

- 13 loci et plus de 9 gènes identifiés.
- Cas brillant de l' α -synucléine :



Questions ?

References des articles de recherche

- Peter T. Lansbury and Alexis Brice. Genetics of parkinson's disease and biochemical studies of implicated gene products. *Current opinion in genetics & development*, 12(3): 299–306, June 2002.
- Andrew J. Lees, John Hardy, and Tamas Revesz. Parkinson's disease. *Lancet*, 373(9680):2055–2066, June 2009.
- Suzanne Lesage and Alexis Brice. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Human molecular genetics*, 18(R1):R48–59, April 2009.
- M. Newman and R. Bakay. Therapeutic potentials of human embryonic stem cells in parkinson's disease. *Neurotherapeutics*, 5(2):237–251, April 2008.
- C. M. Tanner, S. M. Goldman, D. A. Aston, R. Ottman, J. Ellenberg, R. Mayeux, and J. W. Langston. Smoking and parkinson's disease in twins. *Neurology*, 58(4):581–588, February 2002.
- C. M. Tanner, R. Ottman, S. M. Goldman, J. Ellenberg, P. Chan, R. Mayeux, and J. W. Langston. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 281(4):341–346, January 1999.
- Masahiro Fujita, Masanori Ichise, Sami S. Zoghbi, Jehi-San S. Liow, Subroto Ghose, Douglass C. Vines, Janet Sangare, Jian-Qiang Q. Lu, Vanessa L. Cropley, Hidehiro Iida, Kyeong Min M. Kim, Robert M. Cohen, William Bara-Jimenez, Bernard Ravina, and Robert B. Innis. Widespread decrease of nicotinic acetylcholine receptors in parkinson's disease. *Annals of neurology*, 59(1):174–177, January 2006.