

Maladie de Parkinson et maladie de Gaucher

Dr Frédéric Sedel

- Fédération des maladies du système nerveux Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris
- Centre de référence « maladies lysosomales à expression neurologique»

Maladie de Gaucher: classification

type	âge de début	Atteinte système nerveux	Atteinte systémique
Type I	hétérogène	non	oui
Type II Infantile aigüe	<3 mois, décès<2 ans	oui	oui
Type III juvénile	hétérogène	oui	oui
Forme néonatale	létale	oui	oui
Forme cardiovasculaire		Apraxie oculomotrice	oui

Maladie de Gaucher: complications neurologiques chez l'adulte

1) « Type 3 de l'adulte »: (King, 1975, JNNP, 38:849; Winkelman et al., Neurology, 1983, 33:994)

2) Manifestations neurologiques au cours du type 1:

a) Complications des l'atteinte systémique:

compressions médullaires et radiculaires, sd du canal carpien, complications des dysglobulinémies

b) Manifestations diverses: paresthésies, tremblement, syndrome des jambes sans repos

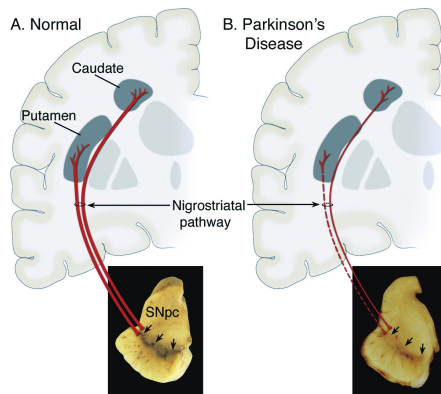
c) Syndromes parkinsoniens au cours du type 1

(Bembi et al., Neurology, 2003, 61:99; Varkonyi et al., Am J Med Genet, 2003, 116A:348; Machaczka et al., Am J Hematology, 1999, 61:216; Turpin et al., Rev Neurol, 1988, p103, Sack et al., 1980, John Hopkins Med J, 146:166; McKeran et al., JNNP, 1985, 48:172; Van Bogaert et Froehlich, 1939, Annales de Médecine, 45:57; Tayebi et al., Mol Genet Metab, 2001, 73:313; Neudorfer et al., Q J Med, 1996, 89:691).

Patients suivis à la Pitié-Salpêtrière

Patient	Type de maladie de Gaucher	Manifestations viscérales	Manifestations neurologiques
N°1	Type 3	Hépatomégalie (HM), Splénomégalie (SM) Douleurs osseuses (DO), Thrombopénie	Dystonie, Sd cérébelleux, spasticité, paralysie oculomotrice
N°2	Type 3	Thrombopénie modérée (sous dépakine)	Epilepsie myoclonique progressive Paralysie supranucléaire, troubles cognitifs, syndrome cérébelleux
N°3	Type 1	HM, SM, DO, Thrombopénie	Non
N°4	Type 1	HM, SM, DO, Pancytopenie	Rigidité poignet droit, syndrome dépressif
N°5	Type 1	HM, SM, Thrombopénie, DO	Parkinson
N°6	Type 1	Thrombopénie, splénectomie	Parkinson
N°7	Type 1	Thrombopénie	Parkinson
N°8	Type 1	Thrombopénie, DO, HM, SM	Tremblement
N°9	Type 1	HM, SM, Fractures osseuses, thrombopénie	Hyporéflexie, sensations vertigineuses

Maladie de Parkinson



Syndrome Parkinsonien:

3 signes:

- Akinésie
- Tremblement de repos
- Rigidité

Maladie de Parkinson idiopathique:

- Début asymétrique
- Tremblement de repos
- Réponse à la LDOPA >50%
- Absence de signes atypiques

Mr B. né en 1935.

-1982: Appendicectomie. Découverte d'une thrombopénie. Myélogramme: cellules de Gaucher.

-Hépatosplénomégalie, asthénie, aggravation de la thrombopénie (25000).

-1998 (53 ans): maladie de Parkinson:

-tremblement de repos (main gauche). Bilatéralisation en 2004.

-Atypies:

- syndrome akinéto-rigide axial avec antécolis sévère
- hallucinations à partir de 1999, qui persistent à minima.
- Mauvaise sensibilité à la LDOPA (amélioration subjective < 20%).

Mr G. né en 1938

-1989 (51 ans): tremblement + raideur hémicorps gauches
Bonne dopa sensibilité à la L-DOPA.

-Dg de Maladie de Parkinson typique

-1995, dyskinésies invalidantes.

-2003: stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamiques.
amélioration (>80%). Pas de troubles cognitifs.

-Aggravation secondaire (freezing, dysarthrie)

-2004 découverte d'une thrombopénie (100000 plaquettes). Beta glucosidase effondrée → Dg de maladie de Gaucher

Lien entre Maladie de Gaucher et maladie de Parkinson :

- 1) S'agit-il d'une coïncidence?
- 2) Le syndrome parkinsonien est-il une complication de la maladie de Gaucher?

**Syndromes parkinsoniens au cours de la maladie de Gaucher
(30 cas publiés)**

	Parkinson+gaucher	Maladie de parkinson idiopathique
prévalence	4/58 (Bembi et al)=6,9% 3/130 (Lachmann et al)=2,3% 7/300 (registre français)=2,33%	0,16% (population générale), 1,5% après 65 ans; 3,5% après 85 ans
Âge de début moyen	48 ans	71 ans
tremblement de repos	37 à 50%	80%
Début asymétrique	oui	oui
Dopa sensibilité?	transitoire=23% non=35% faible=28% oui:11%	Dopasensibilité soutenue
Signes associés	démence:16,7% PSN=6,7% myoclonies=6,7% hypoacousie: 6,7%	Démence 10-35%

9 patients traités /cerezyme: inefficace sur Parkinson

Données neuropathologiques

(Wong et al., 2004, Mol Genet Metab, Tayebi et al., 2003, Mol Genet Metab)

Wong et al.

✓17 patients:

- 7 type I (dont 4 avec Parkinson+démence)
- 3 type II

-Chez tous les type I:

- astrogliose des couches CA2-CA4 de l'hippocampe, couche 4b, 3 et 5 du cortex
- Parmi les 4 patients Parkinsoniens : corps de Lewy dans la substance noire chez tous
- + corps de lewy diffus dans le cortex (1 cas)
- + corps de Lewy dans les régions CA2-CA4 dans 2 cas

- Mêmes lésions chez les type II mais avec perte neuronale en plus

Tayebi et al.

4 patients gaucher+parkinson+démence:

- perte neuronale dans la substance noire
- Corps de Lewy dans la SN
- + corps de Lewy dans les régions CA2-CA4 de l'hippocampe dans 2 cas.

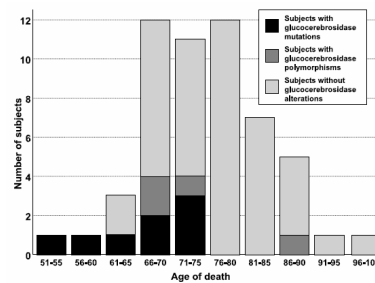
Première conclusion

- 1) Le syndrome Parkinsonien au cours de la maladie de Gaucher présente des caractéristiques cliniques propres (fréquence, âge de début, dopa-sensibilité)
- 2) Il existe des lésions neuropathologiques spécifiques (corps de lewy dans l'hippocampe et sclérose des couches CA2-CA4 de l'hippocampe)

Mutations du gène de la glucosylcérosidase chez les patients parkinsoniens

- 1) [Lwin et al., Mol Genet Metab, 2004, 81:70:](#)
57 patients parkinsoniens + 44 contrôles, séquençage du gène de la GCB (exons+introns).

Subject	Source	Age at diagnosis	Age of death	Pathologic findings	GBA genotype	Enzyme activity (% control)
1	MADRC	40s	54	LB ⁺ in SN, CC, HPC	N370S/N370S	7
2	MADRC	60s	75	LB ⁺ in SN, CC, HPC	N370S/N370S	11
3	MADRC	57	58	No LB	K198T/wt	43
4	MADRC	NA	68	LB in SN, CC	N370S/wt	80
5	PI	52	62	LB in SN, SCN	R329C/wt	64
6	HDTRC	63	75	LB in SN, CC, stria	N370S/wt	77
7	MADRC	56	73	LB in SN	N370S/wt	84
8	PI	48	70	LB in SN, CC, SCN, HA	L444E/wt	100
9	PI	60s	68	LB in SN, SCN, HA	T369M/wt	89
10	HDTRC	65	67	LB in SN, CC	T369M/wt	100
11	MADRC	81	86	LB ⁺ in SN, CC	T369M/wt	100
12	UMRTH	NA	72	No LB	E326K/wt	100



2) Peretz et al., NEJM, 2004, 351:19
 Recherche mutations N370S, L444P, 84GG, IVS+1, V394L, R496H

Table 2. Rates of Carriage of Gaucher's Disease among Patients with Parkinson's Disease, Patients with Alzheimer's Disease, and Control Subjects.

Population	No. Tested	No. of Carriers (%)	95% Confidence Interval
Patients with Parkinson's disease	99	31 (31.3)	22.2–40.4
Patients with Alzheimer's disease	74	3 (4.1)	0.0–8.5
Controls	1543	95 (6.2)	5.0–7.4

→ Dont 3 N370S/N370S

Aucune spécificité clinique du syndrome Parkinsonien chez les porteurs de mutations

Mutations de la glucocérébrosidase au cours de la Maladie de Parkinson

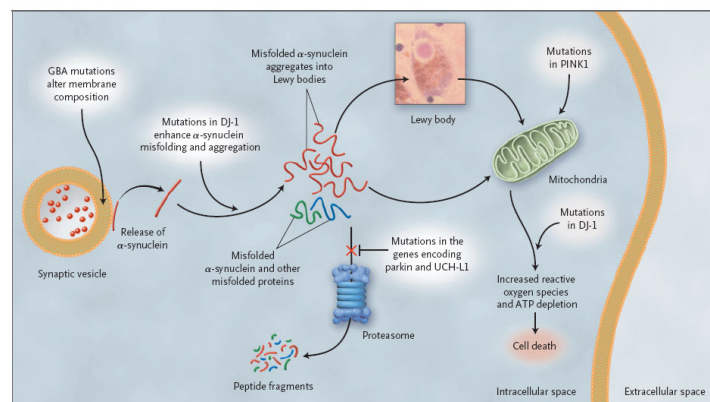
ref	Lwin et al., 2004, Mol Gen Met	Aaron-Peretz et al., 2004, NEJM	Sato et al., 2004, Mov Dis	Clark et al., Mov Dis	Zimran et al., 2005, NEJM	Eblan et al., 2005, NEJM	Aaron Peretz et al., 2005, Ann Neur	Eblan et al., 2005, Mov dis
population	New york	Ashkénases (Israël)	Canada caucasiens	Juifs américains	Ashkénases (Israël)	Anglais	Ashkénases	Venezuela
Type de mutations cherchées	toutes	N370S, L444P, 84GG, IVS+1, V394L, R496H	N370S, L444P, 84GG, IVS+1, V394L, R496H	N370S	N370S	toutes	N370S, L444P, 84GG, IVS+1, V394L, R496H	toutes
Nombre de Parkinson	57	99	88	160	160	26	148	33
% de mutations	14% (8)	31% (30)	5,6% (5)	10,7% (17)	10,7% (17)	8% (2)	27% (40)	12% (4)
Nombre de contrôles	44	1543	122	92	?	?	?	31
% de mutations	0%	6,2% (95)	0,8% (1)	4,3% (4)	?	?	?	1 patient D443N

Deuxième et 3ème conclusions

- 1) mutations de la Glucocérébrosidase associées à une probabilité plus forte de développer un syndrome parkinsonien
- 2) La sévérité de la maladie de Parkinson est corrélée à l'existence d'une atteinte systémique?
 - Parkinson atypique relativement sévère si atteinte systémique
 - Parkinson typique moins sévère si mutations à l'état hétérozygote ou si homozygotes asymptomatiques?

Conséquences des mutations de la glucocérébrosidase

1) Accumulation d' α synuclein?



2) Re-largage de calcium à partir des stocks intracellulaires?

3) Activation de l'apoptose via l'accumulation de glycosylcéramides?

Conclusions

- 1) Remise en cause de la classification de Kolodny?
- 2) Nécessité d'un protocole d'étude des signes neurologiques au cours de la maladie de Gaucher de type 1:
 - Parkinson?
 - neuropathies périphériques?
 - troubles cognitifs?
- 3) Indication du miglustat chez les patients atteints de maladie de Gaucher+Parkinson et non améliorés par la LDOPA?