

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 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

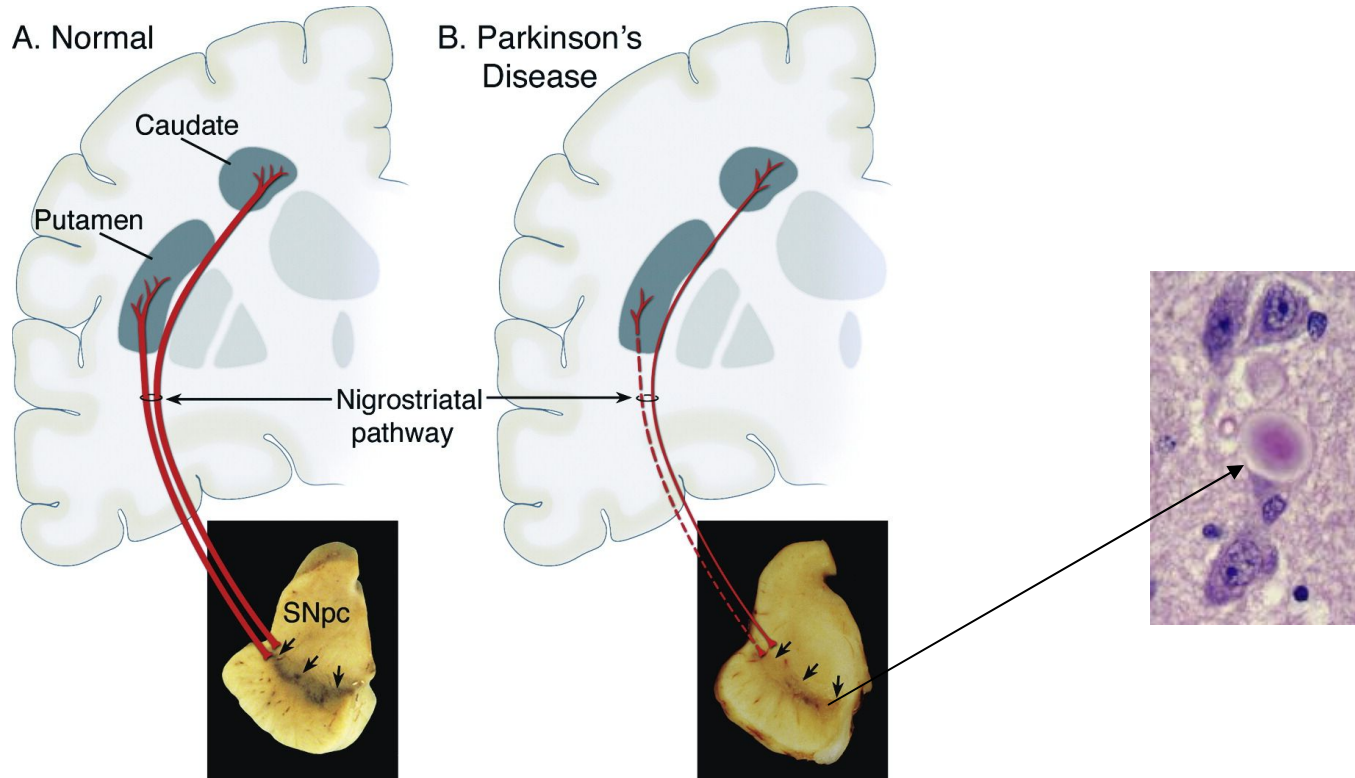
(**Bembi et al.**, Neurology, 2003, 61:99; **Varkonyi et al.**, Am J Med Genet, 2003, 116A:348; **Machaczka et al.**, Am J Hematology, 1999, 61:216; **Turpin et al.**, Rev Neurol, 1988, p103, , **Sack et al.**, 1980, John Hopkins Med J, 146:166; **McKeran et al.**, JNNP, 1985, 48:172; **Van Bogaert et 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).

24/03/2006
Patients suivis à la Pitié-Salpêtrière

CETG - F Sedel

Patient	Maladie de Gaucher	Examen Neurologique
N° 1	Type 3	Dystonie, Syndrome cérébelleux, Spasticité, Paralysie oculomotrice, détérioration intellectuelle
N°2	Type 3	Epilepsie myoclonique, paralysie oculomotrice
N°3	Type 1	Normal
N°4	Type 1	Roue dentée à la manœuvre de Froment
N°5	Type 1	Parkinson
N°6	Type 1	Parkinson
N°7	Type 1	Parkinson
N° 8	Type 1	Tremblement d'attitude et d'action, tremblement de la voix.
N°9	Type 1	Troubles cognitifs
N°10	Type 1	Parkinson
N°11	Type 1	Parkinson
N°12	Type 1	aréflexie des 4 membres, sensations vertigineuses

Maladie de Parkinson



Syndrme 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

Caractéristiques des patients parkinsoniens atteints de maladie de Gaucher

	Age gaucher	Age Parkinson	Temble-ment	Sensib Ldopa	asymétrique	L-dopa >500 mg avant 3 ans	Troubles cognitifs <3 ans
1	10 ans	45 ans	non	oui	oui	oui	oui (hallucinations)
2	43 ans	53 ans	oui	non	oui	non	oui (hallucinations)
3	66 ans	51 ans	oui	oui	oui	oui	Non
4	17 ans	39 ans	non	oui	oui	oui	oui (Frontal)
5	60 ans	57 ans	non	oui	oui	oui	oui (Frontal)
Moy /tot	39,2 ans	49 ans	2/5	4/5	5/5	4/5	4/5

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% 10/300 (registre français)=3,33%	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	PSN=6,7% myoclonies=6,7% hypoacousie: 6,7% Troubles cognitifs??	Démence 10-35%

Données neuropathologiques

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

Wong et al.

7 type I (dont 4 avec Parkinson+démence)

-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

Tayebi et al.

4 patients gaucher type I+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.

Mutations du gène de la glucocérébrosidase chez les patients parkinsoniens

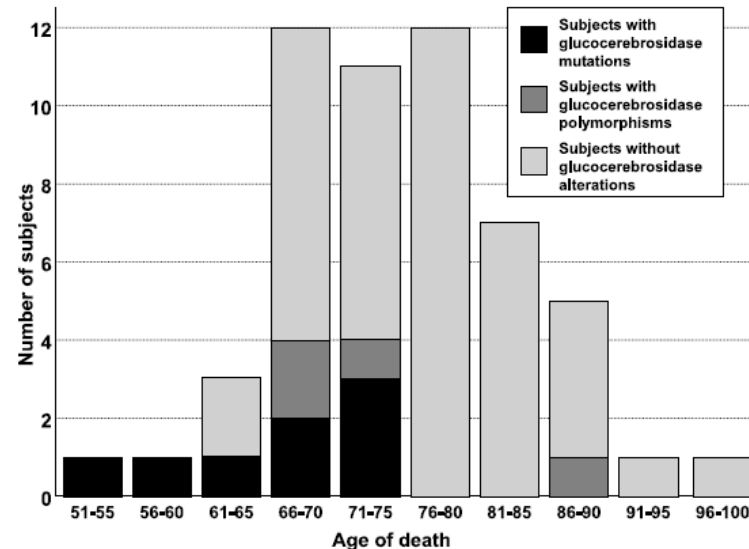
24/03/2006

CFTG F Sedel

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 ^a in SN, CC, HPC	N370S/N370S	7
2	MADRC	60s	75	LB ^a 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	50
5	PI	52	62	LB in SN, SCN	R329C/wt	64
6	HBTRC	63	75	LB in SN, CC-rare	N370S/wt	77
7	MADRC	56	73	LB in SN	N370S/wt	84
8	PI	48	70	LB in SN, CC, SCN, HA	L444P/wt	100
9	PI	60s	68	LB in SN, SCN, HA	T369M/wt	89
10	HBTRC	65	67	LB in SN, CC	T369M/wt	100
11	MADRC	81	86	LB ^a in SN, CC	T369M/wt	100
12	UMBTB	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

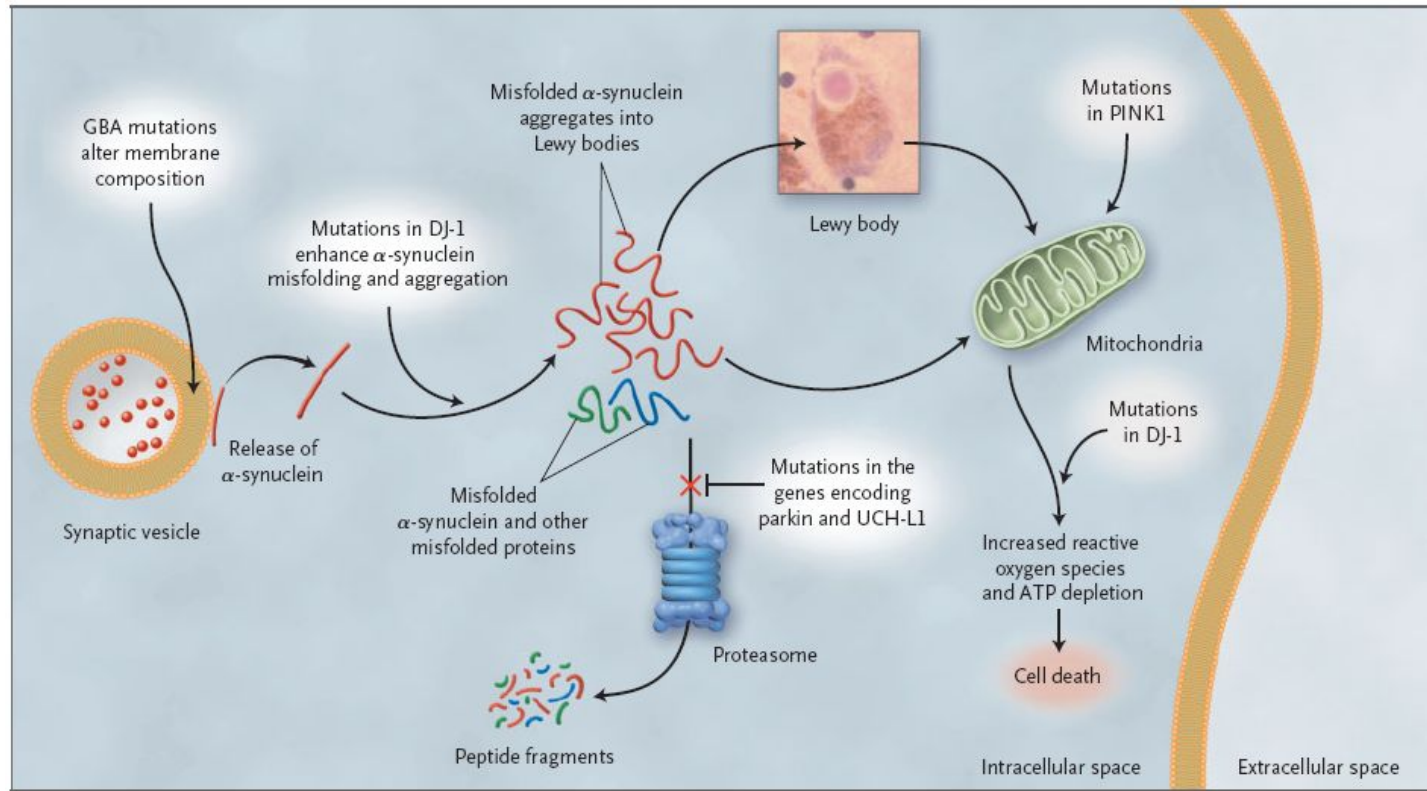
Aucune spécificité clinique du syndrome Parkinsonien chez les porteurs de mutations

Mutations de la glucocérébrosidase et Maladie de Parkinson

ref	Lwin et al., 2004	Aaron-Peretz et al., 2004	Sato et al., 2004	Clark et al., 2005	Zimran et al., 2005,	Eblan et al., 2005,	Eblan et al., 2005	Toft et al., 2006
population	New york	Ashkénases (Israël)	Canada caucasiens	Juifs américains	Ashkénases (Israël)	Anglais	Venezuela	Norvège
Type de mutations cherchées	toutes	N370S, L444P, 84GG, IVS+1, V394L, R496H	N370S, L444P, 84GG, IVS+1, V394L, R496H	N370S	N370S	toutes	toutes	N370S et L444P
Nombre de Parkinson	57	99	88	160	160	26	33	311
% de mutations	14% (8)	31% (30)	5,6% (5)	10,7% (17)	10,7% (17)	8% (2)	12% (4)	2,3% (7)
Nombre de contrôles	44	1543	122	92	?	?	31	474
% de mutations	0%	6,2% (95)	0,8% (1)	4,3% (4)	?	?	1 patient D443N	1,7% (8)

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) Le syndrome Parkinsonien au cours de la maladie de Gaucher : atypies cliniques et neuropathologiques: complication de la maladie de Gaucher?
- 3) mutations de la Glucocérébrosidase =facteur de risque de la maladie de Parkinson (dépend des populations)
- 3) Indication du miglustat chez les patients atteints de maladie de Gaucher+Parkinson et non améliorés par la LDOPA?