



Paris, le 2 novembre 2010

Information presse

Mutations dans le gène codant pour la β -glucocérébrosidase: un facteur de risque important dans la maladie de Parkinson

Des mutations des 2 copies du gène codant pour la β -glucocérébrosidase (GBA) sont la cause de la maladie de Gaucher, une maladie métabolique rare due à une surcharge viscérale de glucolipides complexes, les glucocérébrosides. Suzanne Lesage, au sein de l'équipe d'Alexis Brice au Centre de recherche de l'institut du cerveau et de la moelle épinière (Inserm/CNRS/UPMC), a analysé l'ensemble de ce gène dans une grande cohorte de patients atteints de la maladie de Parkinson et de témoins sains, majoritairement d'origine française. Leurs résultats montrent une association significative entre la présence de mutations du gène GBA et la maladie de Parkinson, avec un risque de développer la maladie multiplié par 7 chez les porteurs par rapport aux témoins. Ces travaux viennent de paraître en ligne dans la revue *Human Molecular Genetics*.

Maladie de Parkinson: une origine génétique?

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative progressive, la seconde, en fréquence après la maladie d'Alzheimer. Elle est caractérisée cliniquement par la « triade » ralentissement des mouvements-rigidité-tremblement de repos, auxquels s'ajoutent, en général, d'autres troubles cognitifs. La maladie débute souvent après l'âge de 60 ans. Elle est due à une perte massive et sélective des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striatale, le plus souvent associée à des inclusions éosinophiles cytoplasmiques, les corps de Lewy. Les mécanismes de la maladie restent inexpliqués à ce jour et aucun traitement ne permet encore de ralentir ou stopper la progression de la maladie. L'étude de formes monogéniques qui sont rares, a permis d'identifier à ce jour 6 gènes qui sont impliqués dans des formes autosomiques dominantes (SNCA/PARK1 et PARK4; LRRK2/PARK8) ou des formes autosomiques récessives (Parkine/PARK2; PINK1/PARK6; DJ-1/PARK7; ATP13A2/PARK9) de la maladie de Parkinson. Cependant, l'ensemble des mutations dans ces gènes n'explique qu'une faible proportion des cas de survenue de la maladie, dont la cause reste inconnue dans les autres cas.

Maladie de Parkinson et maladie de Gaucher: quel lien?

L'observation d'une association entre la maladie de Parkinson et la maladie de Gaucher a conduit à suspecter l'existence d'un lien entre ces 2 pathologies, pourtant très différentes dans leurs manifestations. Etant donné la fréquence de syndromes parkinsoniens et la présence de corps de Lewy chez les patients et leurs apparentés atteints de la maladie de Gaucher, plusieurs équipes ont recherché des mutations dans le gène GBA, le gène responsable de la maladie de Gaucher, chez des patients d'origines géographiques très diverses, présentant un syndrome parkinsonien. Ces études de cas et de témoins ont montré une association significative entre les

mutations à l'état hétérozygote (sur une seule copie) du gène GBA, et la maladie de Parkinson, en particulier dans les populations d'origine juive ashkénaze où elles représentent ~20% chez les patients contre ~5% chez les témoins.

Suzanne Lesage et Alexis Brice ont mené une étude d'association à grande échelle, en analysant l'ensemble du gène GBA dans une cohorte de 1390 patients atteints de la maladie de Parkinson (785 patients avec une histoire familiale de la maladie et 605 cas isolés) et 391 témoins sains, provenant du réseau d'étude génétique de la maladie de Parkinson. Les mutations sont plus fréquentes chez les patients parkinsoniens (6,7%) que chez les témoins (1%) avec un risque de développer la maladie multiplié par 7 chez les porteurs, par rapport aux témoins*. La fréquence des mutations du gène GBA est plus élevée dans les formes familiales (8,4%) que dans les cas isolés (5,3%).

Les patients porteurs de mutations du gène GBA présentent une maladie de Parkinson très similaire à la maladie habituelle dite «idiopathique». Cependant, les patients porteurs de mutations du gène GBA responsables de formes sévères de maladie de Gaucher ont un âge de début de la maladie plus précoce (40±10 ans) que ceux porteurs de mutations conduisant à des formes moins sévères de maladie de Gaucher (52±12 ans).

Cette première étude à grande échelle montre que les mutations du gène GBA, présentes chez 7% des patients en France, constituent un facteur de risque important pour la maladie de Parkinson, en particulier dans les formes familiales. Reste maintenant, pour Alexis Brice et ses collaborateurs, à comprendre le mécanisme physiopathologique qui relie la maladie de Gaucher à la maladie de Parkinson.

Pour en savoir plus

> Source

“Large-scale screening of the Gaucher’s disease-related glucocerebrosidase gene in Europeans with Parkinson’s disease”

Suzanne Lesage^{1,2,3}, Mathieu Anheim^{1,2,3,4,5}, Christel Condroyer^{1,2,3}, Pierre Pollak⁶, Franck Durif⁷, Céline Dupuits^{1,2,3}, François Viallet⁸, Ebba Lohmann^{1,2,3}, Jean-Christophe Corvol^{1,2,3,5}, Aurélie Honoré^{1,2,3}, Sophie Rivaud^{1,2,3}, Marie Vidailhet^{1,2,3}, Alexandra Dürr^{1,2,3,4,5} and Alexis Brice^{1,2,3,4,5,*} and for the French Parkinson’s Disease Genetics Study Group

¹Université Pierre et Marie Curie-Paris6, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, UMR-S975, Paris, France,

² Unité Inserm 975, Paris, France,

³CNRS, UMR 7225, Paris, France,

⁴AP-HP, Department of Genetics and Cytogenetics, Paris, France,

⁵Centre de Référence des Maladies Neurogénétiques de l'Enfant et de l'Adulte, Paris, France,

⁶Service de Neurologie, CHU de Grenoble, Grenoble, France,

⁷Service de Neurologie, Hôpital Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand, France

⁸Service de Neurologie, CH Du Pays D'Aix, Aix-en-Provence, France

Human Molecular Genetics, 14 oct, DOI 10.1093/hmg/ddq454

> Contact Chercheur

Alexis Brice

Tel: +33 1 42 16 21 82

Mel : alexis.brice@upmc.fr

> Contact presse

* odds ratio [OR]=6,98; intervalles de confiance [IC] à 95%, 2,54-19,21; p=0,00002

Séverine Ciance
Tel : +33 1 44 23 60 86
Mel : presse@inserm.fr