



MOUVEMENTS

NEUROSCIENCES CLINIQUES



.....
.....
.....

2016 . Volume 16 . Numéro ①

MOU V E M E N T S

Publication officielle du Club des Mouvements Anormaux (ASBL – Loi 1901)

Revue trimestrielle

2016 – Volume 16 – Numéro 1

Rédacteur en Chef

M. Gonce (Liège)

Comité de Rédaction

F. Durif (Clermont-Ferrand),

P. Jedynak (Paris), M. Vidailhet (Paris)

Responsable des rubriques

Revue Générale :

M. Gonce (Liège)

Faits et Opinions :

P. Damier (Nantes), P. Krack (Grenoble)

Images et Commentaires :

M. Anheim (Strasbourg), P. Jedynak (Paris),

A. Doe de Maindreville (Paris)

Revue de Presse :

A. Marques (Clermont-Ferrand), D. Gayraud

(Aix-en-Provence), A. Eusebio (Paris)

Comité de Lecture

Y. Agid (Paris), M. Borg (Nice),

E. Broussolle (Lyon), P. Damier (Nantes),

A. Destée (Lille), B. Dubois (Paris), A. Durr

(Paris), M.C. Mouren-Simeoni (Paris),

G. Fenelon (Paris), P. Pollak (Genève), O.

Rascol (Toulouse), F. Tison (Bordeaux), C.

Tranchant (Strasbourg), M. Verin (Rennes),

F. Viallet (Aix-en-Provence), D. Zegers de

Beyl (Bruxelles)

Secrétariat

L. Giroux

Editeur Responsable

M. Gonce

Rue Sainte-Marie, 38 – B/4000 Liège

Adresse pour correspondance

Rue Sainte-Marie, 38 – B/4000 Liège –

Tél. : 04 222 38 57 – cma@cma.neurosc.be

– www.cma.neurosc.be

Avertissements

Les avis, opinions et articles publiés dans « *Mouvements Neurosciences Cliniques* » n’engagent que les auteurs. En raison de l’évolution des sciences médicales, l’éditeur recommande une vérification des attitudes diagnostiques ou thérapeutiques proposées. Ceci est particulièrement vrai lorsque les traitements ne correspondent pas strictement aux articles de l’AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Tous droits de traduction, d’adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Partenariat

Zambon – Medtronic – UCB – Abbvie –
Merz – Actelion – Allergan – Ipsen

sommaire

Revue Générale

Les progrès de l'approche génétique dans la maladie de Parkinson : vers une thérapeutique plus ciblée !

J.E. Vanderheyden, P. Ribaï

4



Agenda 2016

revue générale

LES PROGRES DE L'APPROCHE GENETIQUE DANS LA MALADIE DE PARKINSON : VERS UNE THERAPEUTIQUE PLUS CIBLEE !

JE. VANDERHEYDEN, P. RIBAÏ

Cet article fait une synthèse des données génétiques concernant la maladie de Parkinson : les formes dominantes et récessives sont décrites compte tenu des connaissances actuelles dans ce domaine. Les notions de digénisme, multigénisme, gènes modificateurs et facteurs de susceptibilité sont explicitées. Les conséquences cliniques, diagnostiques et thérapeutiques actuelles comme futures de cette approche génétique en plein développement sont mises en exergue, particulièrement l'aide à un diagnostic précis et précoce, le développement de thérapies médicamenteuses plus ciblées et la poursuite d'une recherche de plus en plus spécifique, permettant la compréhension fine des mécanismes en cause aux échelons cellulaire et moléculaire, grâce à différents modèles animaux. Particulièrement, le rôle des gènes modificateurs qu'ils soient protecteurs ou facilitateurs deviendra à l'avenir incontournable pour la prise en charge personnalisée des patients parkinsoniens, y compris pour certaines complications spécifiques de leur affection.

Introduction

Depuis une bonne dizaine d'années, les considérations étiologiques concernant la maladie de Parkinson dans sa forme classique dite idiopathique, ont fort évolué à la lumière des nombreuses publications amenant des données d'ordre génétique concernant un nombre croissant de patients, alors que les cas liés à une étiologie environnementale restent marginaux. Ainsi, il faut revoir à la hausse la proportion de l'origine génétique de la maladie, qui était jusqu'il y a quelques années de 5-10 % des cas sur base des cas familiaux connus, pour une origine sporadique estimée à 90-95 % (1). Actuellement, les progrès de la neurogénétique amènent à estimer la composante génétique entre 25 et 34 % des cas (2), que ce soit dans un contexte monogénique ou multigénique, comprenant dans ce dernier cas de figure, des gènes modificateurs (facilitateurs ou protecteurs) et des facteurs de susceptibilité.

De plus, dans certaines populations, diverses mutations spécifiques, comme pour la « leucine-rich repeat kinase 2 » (LRRK2), ont démontré une prévalence atteignant 10 à 30 % par exemple chez

les Berbères d'Afrique du Nord et chez les Juifs Ashkénazes, alors que dans le reste du monde, elle ne serait que de 1 à 2 % (3), voire pour certaines variantes absentes dans des populations comme le Noir Africain et l'Africain Caucasien en Afrique du Sud (4). En outre, certaines mutations se retrouvent non seulement dans des cas familiaux mais aussi dans des cas sporadiques (5). On vient également de démontrer parmi les Juifs Ashkénazes, que des mutations dans le gène de la glucocérébrosidase (GBA), à l'origine de la maladie de Gaucher, sont aussi des facteurs de susceptibilité augmentant nettement le risque de développer la maladie de Parkinson (6) ; il en est de même, par exemple, avec le gène de la maladie de Di George (7).

De plus, on peut retenir que être porteur hétérozygote d'une forme récessive, particulièrement Parkin et PINK-1, correspond à un facteur de susceptibilité : ces personnes ne développent pas un aspect clinique de parkinsonien, du moins de manière significative, mais démontrent un dysfonctionnement dopaminergique léger au niveau présynaptique dans le striatum (8-9). Ces patients sont dès lors un modèle idéal pour analyser les conséquences fonctionnelles d'un tel déficit, comme d'ailleurs les souris « knock-out PINK 1+/- » (10). Par ailleurs, on peut comprendre que ces sujets démontreraient une hypersensibilité à des facteurs toxiques « parkinsonogènes » chimiques ou médicamenteux. Ceci plaide pour l'hypothèse qu'au moins dans certains cas, l'origine environnementale de la maladie de Parkinson, n'existe aussi que sur base génétique expliquant cette hypersensibilité !

Ainsi les progrès actuels en génomique renforcent l'étiologie génétique de la maladie de Parkinson, y compris pour l'une ou l'autre complication typique (cf infra). Ceci n'exclut cependant pas que certaines substances puissent aussi stimuler l'un ou l'autre gène facilitateur, et favorisent dès lors l'expression clinique de l'affection. Cet article voudrait faire le tour actuel de la question pour sensibiliser le clinicien à cette évolution qui devrait s'imposer en pratique dans les années à venir, tant au plan diagnostique que thérapeutique.

1. Fondements génétiques de la maladie de Parkinson

Jusqu'à présent, une bonne vingtaine de gènes sont connus comme pouvant être responsables, suite à une anomalie avec production d'une protéine dysfonctionnelle, d'une forme de maladie de Parkinson. De nombreux gènes sont aussi reconnus dans le contexte des différents syndromes parkinsoniens, entre autres ceux qualifiés de « Plus ». Le lecteur intéressé trouvera des renseignements plus complets sur les sites suivants : www.can.ubc.ca, www.pdgene.org et <http://www.informatics.jax.org/>, ce dernier concernant la « Mouse Genome Informatics » et les relations génomiques souris/homme, car la recherche sur la souris reste très importante dans ce domaine.

Les 7 gènes reconnus comme monogéniques sont PARK1-4, 2, 6, 7, 8 et 9 –et plus récemment PARK 17, les autres ne sont retenus que comme des gènes de prédisposition (11-12). Certains gènes plus récemment mis en évidence ressortent d'études animales et/ou de GWAS (études d'association sur le génome) et nécessitent donc des travaux complémentaires pour être mieux cernés.

Cependant, quasi aucun signe clinique ne permet de différencier, dans la maladie de Parkinson, les formes héréditaires généralement monogéniques, des formes non héréditaires ou sporadiques. Par exemple, une étude récente parmi les Juifs Ashkénazes, n'a montré que de minimes différences entre le phénotype des patients porteurs versus non porteurs de la mutation LRRK2 –

G2019S : les porteurs démarraient plus souvent leur maladie par des symptômes aux membres inférieurs ($p < 0.001$) et avaient plus souvent des troubles posturaux et des difficultés à la marche ($p = 0.043$) (13).

Cette différence entre forme héréditaire ou sporadique est pourtant importante à faire car le choix du traitement, le conseil génétique familial, la possibilité de diagnostic pré-symptomatique peuvent en dépendre. Seul l'historique familial avec un arbre généalogique le plus complet possible, permettra d'orienter le clinicien vers une éventuelle forme génétique. Plusieurs gènes responsables des formes héréditaires de la maladie de Parkinson ont été identifiés, mais uniquement deux correspondant à la plupart des formes autosomiques dominantes, trois aux formes autosomiques récessives, peuvent être analysés en routine, mais sur demande justifiée par la situation familiale y compris le consentement éclairé du patient.

Quant aux gènes associés dits de susceptibilité, ils sont sans doute fort nombreux, comme dans d'autres affections inflammatoires, cancéreuses ou neurodégénératives. C'est donc l'accumulation de dizaines voire de centaines de variants communs dans la population générale, qui, à la naissance, détermine chez chaque individu, une combinaison qui peut être défavorable pour la susceptibilité à la maladie de Parkinson. Les récentes études type GWAS (Genome-wide association studies) permettent progressivement d'identifier de nouveaux '*loci*' de susceptibilité, comme des variants polymorphiques liés à un seul nucléotide (11). Ainsi, des variants polymorphiques dans PARK 16 et BST1 (bone marrow stromal cell antigen-1) pourraient apporter de nouveaux éclairages sur la pathogénie de l'affection.

2. Monogénisme, digénisme ou multigénisme....

La plupart des patients souffrant d'une maladie de Parkinson présentent une forme dite tardive (début classique après 50 ans, à l'inverse des formes jeunes et précoces) non familiale, donc sporadique de la maladie, mais il existe des familles avec une transmission héréditaire de la maladie. Celle-ci peut-être autosomique dominante ou récessive. Ces deux formes de transmission correspondent à une hérédité classique, dite mendélienne de la maladie. Il s'agit d'une transmission monogénique, c'est-à-dire qu'une mutation dans un gène unique suffit à entraîner l'apparition de la maladie. Cependant, on observe des familles dans lesquelles la transmission de la maladie n'est ni dominante ni récessive. Dans ces familles, le risque pour un apparenté direct d'un patient de développer la maladie est tout de même augmenté d'environ trois fois, comparé au risque de la population générale. On pense donc qu'il existe d'autres déterminants monogéniques de la maladie (autres gènes à découvrir), mais aussi d'autres types d'hérédité, ne correspondant pas à une hérédité mendélienne. Il s'agit alors de digénisme (nécessité d'avoir une mutation dans deux gènes distincts pour déclencher la maladie), de multigénisme (nécessité d'une mutation dans plusieurs gènes distincts pour déclencher la maladie), de facteurs de susceptibilité (une mutation dans un gène augmente fortement le risque de développer la maladie, mais ne suffit pas à elle seule à expliquer la présence de cette maladie), d'interactions multifactorielles (nécessité d'avoir une mutation dans un ou plusieurs gènes, en interaction avec des facteurs environnementaux). Le digénisme a été confirmé par l'observation de familles dans lesquelles les membres atteints de la maladie de Parkinson portaient des mutations dans deux gènes différents.

Un facteur de susceptibilité est par exemple, une mutation hétérozygote dans le gène de la GBA. Les patients porteurs d'une mutation hétérozygote dans ce gène ont un risque cinq à six fois plus

élevé de développer la maladie de Parkinson, comparé à une personne de la population générale. Les personnes porteuses d'une mutation homozygote dans ce gène souffrent de la maladie de Gaucher, maladie métabolique caractérisée par une hépatosplénomégalie, une cytopénie, une atteinte cutanée, cardiaque, oculaire, et/ou neurologique. Les autres facteurs de susceptibilité pour le développement de la maladie de Parkinson sont -de manière non exhaustive- des polymorphismes ou des mutations dans des gènes comme HTRA2, LRRK2, NR4A2, NDUFV2, ADH3, FGF20, MAPT, SNCA, SNCAIP, PLA2G6, FBX07 et ATP13A2...

Le tableau reprend la liste des gènes actuellement classifiés selon les appellations PARK 1 à 21 dont les mutations concernent, au plan phénotypique, une forme de maladie de Parkinson, un syndrome parkinsonien ou un facteur de susceptibilité. Il reprend aussi de manière non exhaustive et de manière incomplète - selon l'état actuel des connaissances, toujours en évolution-, le mode de transmission, l'âge moyen d'apparition des symptômes, la neuropathologie, le chromosome concerné, et la protéine en cause. Jusqu'à présent, 20 régions chromosomiques ont été recensées, par ordre chronologique de leur identification, compte tenu que PARK 1 s'est finalement révélé identique à PARK 4. Malheureusement, cette liste est hétérogène mêlant des affections monogéniques et des facteurs de susceptibilité (11). De plus, elle n'est pas complète, car en dehors de ces gènes étiquetés PARK, il existe d'autres gènes intervenant dans des syndromes parkinsoniens ou pour des facteurs de susceptibilité. Une classification plus claire devrait être proposée à l'avenir. Quoiqu'il en soit, le futur de la compréhension des bases génétiques de la maladie de Parkinson, passe manifestement par la connaissance approfondie de ces gènes modificateurs (facilitateurs ou protecteurs) qui pourraient expliquer le caractère non directement héréditaire (ce qui ne veut pas dire génétique) de la maladie de Parkinson dans de nombreux cas particulièrement lors de saut de génération.

Liste des gènes classifiés PARK dont les mutations concernent une forme de maladie de Parkinson (M), un syndrome parkinsonien (S) ou un facteur de susceptibilité (F)

Appellation et (phénotype)	Mode de transmission	Age de début (ans)	Neuropathologie	Situations chromosomiale	Gène/Protéine
Park 1 et 4 (M)	dominant	environ 40 (30-60)	dégénérescence de la substance noire avec corps de Lewy et vacuoles dans les neurones de l'hippocampe	4q21.3-q22	α -synucléine (SNCA)
Park 2 (M)	récessif		dégénérescence de la substance noire sans corps de Lewy	6q25.2-q27	parkin
Park 3 (M)	dominant	environ 60	dégénérescence de la substance noire avec corps de Lewy	2p13	?
Park 5 (M)	dominant	environ 50	non encore précisée	P13	Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1)
Park 6 (M)	récessif	30-40	non encore précisée	1p35-37	PINK1 (PTEN induced putative kinase)

					1)
Park 7 (M)	récessif	30-40	non encore précisée	1p36.23	DJ-1
Park 8 (M)	dominant	environ 60	pathologie variable α -synuclein et tau	12q12	LRRK2 (G2019S, I2020T, R1441C, R1441G ...)
Park 9 (Kufor-Rakeb, village en Jordanie)	récessif	juvénile	non encore précisée	1p36	ATPase type 13A2 (ATP13A2)
Park 10 (F)	dominant ?	50-60	non encore précisée	1p32	AAOPD
Park 11 (M)	dominant ?	précoce	dépôts de fer striataux	2q36-Q37	?
Park 12 (F)	?	?	?	Xq21-q25	?
Park 13 (M)	dominant	?	?	2p13.1	Htra2 serine peptidase-2 (protéine mitochondriale)
Park 14 (S)		≤ 30	?	22q13.1	Phospholipase A2 groupe VI (PLA2G6)
Park 15 (S)	récessif	?	?	22q12.3	F-box protein 7 (FBX07)
Park 16 (F)	?	?	?	1q32	GRCm38
Park 17 (M)	dominant	40-68		16q12	p.D62ON mutation dans le Vps35 retromer complex component
Park 18 (M)	?			3q27.1	Eukaryotic translation factor 4 gamma 1 (EIF4G1)
Park 19 (S)	?			1p32	DNAJC6
Park 20 (S)	?			21q22	SYNJ1
Park 21 (M)	?			3q22	DNAJC13

3. Les formes dominantes

Actuellement, huit gènes de type autosomique dominant ont été identifiés dans un contexte de maladie de Parkinson. Il s'agit des gènes PARK1=PARK4 codant pour l'alpha-synucléine (SNCA) sur le chromosome 4q, PARK 3 situé en 2p13 (gène encore non précisé), mais phénotype comportant couramment une évolution vers la démence, PARK5 codant pour la protéine UCHL-1 sur le chromosome 4p, PARK8 ou LRRK2 (4-5) codant pour la dardarine sur le chromosome 12p, PARK 10 codant pour le AAOPD sur 1p32, PARK11 correspondant au gène GIGYF2 sur le chromosome 2q37, PARK13 correspondant au gène HTRA2 sur le chromosome 2p12 et PARK 17 concernant une mutation du VPS35 sur 16q12 (1-2-11-12).

Les mutations dans chacun de ces gènes peuvent être ponctuelles, entraînant un changement d'un acide aminé en un autre (mutation faux sens), ou l'arrêt de production de la protéine correspondante (mutation non sens). On observe aussi des délétions (effacement d'une partie du

gène), ou des multiplications du gène (duplication, triplication). Ces gènes sont donc soumis à un effet de dose pour leur bon fonctionnement.

Ces huit gènes correspondent à environ 10 % seulement des formes héréditaires dominantes de maladie de Parkinson dans la population française, avec la forme PARK8 comptant pour environ 7 %. Environ 90 % des patients avec des formes dominantes ne correspondent pas aux gènes connus ! Cette répartition n'est cependant pas homogène dans le monde : ainsi, le gène LRRK2 est retrouvé dans 1-2 % des formes sporadiques de maladie de Parkinson, 4 % des formes familiales, allant jusqu'à 19 % chez les patients ashkénazes et 40% chez les patients d'origine Berbère (13-14). Il n'empêche que la neuro-génétique a encore du travail devant elle !

Aucun signe clinique ne permet de distinguer ces différentes formes dominantes par rapport aux formes sporadiques. En effet, l'âge de début des symptômes peut être précoce ou tardif. Le fait qu'une maladie de Parkinson soit due à une anomalie génétique n'entraîne pas toujours un début précoce de la maladie. Tout au plus, on peut retrouver statistiquement quelques différences : par exemple, dans une cohorte algérienne (14), on y retrouve plus de dépression et hallucinations, mais moins de syndrome de jambes sans repos que dans la forme idiopathique.

De plus, le fait d'être porteur d'une mutation dans un de ces gènes n'est pas toujours corrélé à la présence de symptômes de la maladie. Il s'agit du principe de pénétrance. La plupart de ces mutations sont à pénétrance incomplète. Ce qui signifie qu'un individu porteur d'une mutation peut ne pas exprimer la maladie, mais peut la transmettre.

4. L'inhibition de la kinase LRRK2 est efficace dans des modèles animaux. Début des études chez l'homme

Depuis 2010, la protéine LRRK2 fait l'objet, chaque année, d'à peu près mille publications internationales. Cet engouement de la recherche est dû d'une part à l'observation que des anomalies de cette protéine sont à l'origine d'environ 7 à 40 % des formes héréditaires dominantes de maladie de Parkinson selon les contrées et environ 2 % des formes sporadiques. D'autre part, si l'on connaît encore mal les substrats de cette kinase, il est clair que son rôle toxique est lié à une hyperactivité (15), qui pourrait être contrôlée par l'un ou l'autre inhibiteur de protéines kinases déjà disponible. Une kinase (environ 500 différentes sont connues dans le corps humain) est une enzyme, qui à l'inverse des phosphatases, transfère un groupe phosphate d'un nucléoside vers une molécule cible, influençant ainsi la transcription de gènes, la synthèse de l'ADN, et le fonctionnement cytoplasmique. Les kinases jouent ainsi un rôle critique dans la régulation de la croissance cellulaire et les relations avec le milieu extracellulaire. Le sous-groupe des tyrosine-kinases comprend des enzymes situées en extracellulaire, dans le cytoplasme, ou encore le noyau de la cellule. Leur dysfonctionnement est donc aussi et surtout lié à l'apparition de cancers. Il n'est donc pas étonnant que l'on ait démontré un risque trois fois plus élevé de cancers non dermatologiques chez les porteurs de la mutation LRRK2-G2019S, avec une apparition plus précoce que dans le groupe « contrôle » (16). Ceci serait intéressant à utiliser préventivement quand on connaît la prévalence plus élevée de mélanome parmi les patients parkinsoniens !

Actuellement, il existe une dizaine d'inhibiteurs de ces kinases, tous reconnaissables à leur suffixe « -nib » (17). Ceux-ci ont été développés dans le cadre de la recherche en oncologie, entre autres dans les leucémies. Ils sont actuellement testés sur modèle animal, comme le rat recevant au niveau nigrostriatal une mutation LRRK2, via un virus atténué (18). Des travaux (19)

utilisant ce modèle animal ont démontré une protection contre les lésions neurodégénératives induites. Mieux encore, tout récemment, une équipe japonaise (Université de Tokushima) (20) a montré sur un modèle murin au MPTP, une normalisation des troubles moteurs induits, en utilisant le nilotinib. Ce dernier vient aussi de démontrer aux USA, mais ici chez l'homme, lors d'une étude phase 1, des résultats moteurs très intéressants à la dose de 150 mg puis 300 mg/j pendant 6 mois (21). Une étude phase 2 en double aveugle et contrôlée par placebo est lancée en 2016. Des études avec d'autres inhibiteurs de la kinase LRRK2 sont en cours depuis 2015, montrant entre autres une inhibition puissante de la phosphorylation de cette kinase dans les cellules mononucléées sanguines de patients parkinsoniens (22).

Encart : Témoignage de M.W (73 ans ; âge d'apparition des signes parkinsoniens : 53 ans)

Six heures du matin. Mon premier comprimé du jour, une forme de L-Dopa dispersible, destiné à traiter une petite crise de dystonie matinale gênante. Sept heures, situation normalisée, je marche sans problème. Quelques exercices de gymnastique. Huit heures et puis toutes les 3 1/2 heures 9 mon horloge intérieure me le rappelle, prise de plusieurs médicaments, pour m'aider à passer la transition "off-on" sans trop de fluctuations désagréables. Ceci est donc le programme d'une journée typique, banale, de beaucoup de patients atteints de la maladie du Parkinson.

A la différence que chez moi, mon père, puis une tante et aussi un oncle furent parkinsoniens. Désormais, la génétique vient se mêler à la neurologie. En neuro-génétique du Parkinson, on trouve un nombre croissant de nouvelles anomalies.

Dans ce contexte, Il est difficile d'échapper à la question de savoir. Et on me découvre porteur d'une mutation G2019S du gène LRRK2.

Ma tante aussi était porteuse de la même mutation, mon père devait sans doute l'être, mais décédé depuis quelques années. Chez mon oncle qui n'était pas porteur de la mutation, le Parkinson d'apparition récente, devait être celui de l'homme âgé, la forme dite sporadique.

On parle beaucoup de cette mutation G2019S du gène LRRK2, il fait bouger la neuro-génétique, on l'étudie partout, mais une chose est certaine, il se transmet de manière autosomique dominante, soit un risque de 50 % de transmission chez chaque enfant. Or, j'ai deux enfants dans la quarantaine, bien portants, se posant aussi des questions, ayant chacun deux magnifiques enfants. Je me console, car avec les progrès galopants, on trouvera bien de nouveaux médicaments plus efficaces. Par contre mes enfants, réalistes et courageux veulent aussi savoir. Ils consultent mon neurologue qui les informe de manière très complète. Sans attendre, ils passent le test et apprennent qu'ils ne sont pas porteurs de la mutation du gène LRRK2 dont je suis porteur. Quel soulagement !!

Il ne me reste plus qu'à me concentrer sur moi, à essayer de prolonger cet état de "lune de miel" que j'ai la chance de connaître depuis quasi 20 ans, soutenu par mon neurologue et les nouveaux médicaments. Par l'internet, j'essaye de cueillir des informations sur l'état de la question "LRRK2". De plus en plus on s'oriente vers la synthèse d'inhibiteurs de cette kinase pour un jour arriver à traiter autrement cette forme génétique du Parkinson.

Qui sait, quand mon état va se dégrader, le traitement classique s'essoufflant, pourrais-je encore bénéficier de cette nouvelle avancée thérapeutique ?

5. Les formes récessives

Plusieurs gènes sont connus actuellement pour les formes récessives de maladie de Parkinson, le gène PARK2 codant pour la protéine nommée Parkin sur le chromosome 6q, le gène PARK6 codant pour la protéine PINK-1 (PTEN-induced putative kinase 1) sur le chromosome 1p35, PARK7 codant pour la protéine DJ1 sur le chromosome 1p36, PARK9 correspondant au gène ATP13A2 (ATPase lysosomale transmembranaire type P5) sur le chromosome 1p36, PARK14 correspondant au gène PLA2G6 sur le chromosome 22q13 et PARK15 correspondant au gène FBXO7 sur le chromosome 22q12 (1-2-11).

Ces gènes correspondent à environ 45 % des formes récessives de maladie de Parkinson dans la population française, avec une plus grande représentation pour les formes dues à des mutations dans le gène PARK2. Il reste encore environ 55 % des patients et des familles qui ne correspondent à aucun des gènes connus de maladie de Parkinson récessive. Ce gène PARK 2 vient d'être 'revisité' en démontrant son activité E3-ligase (ubiquitine-ligase), particulièrement importante au niveau cellulaire, dans le système ubiquitine-protéasome, mécanisme majeur de protéinolyse contrôlée. Son dysfonctionnement est impliqué dans la mitophagie, c'est-à-dire l'autophagie sélective des mitochondries, en ayant ainsi un effet apoptotique (23). Les patients atteints de cette forme commencent en général la maladie avant l'âge de 50 ans, ont une évolution plus lente que pour les formes tardives ou idiopathiques, ne développent pas de démence, mais présentent plus rapidement des dyskinésies secondaires au traitement par la L-Dopa. Le traitement pour ces patients doit donc être choisi judicieusement, avec une préférence pour les agonistes dopaminergiques au début de la maladie et la chirurgie lorsque les dyskinésies dues à la L-Dopa apparaissent. De plus, au niveau anatomo-pathologique, ces patients ne démontrent pas les classiques corps de Léwy : cliniquement, ces patients ne démontrent pas ou peu de symptômes non-moteurs, au contraire de la dépression et de troubles obsessionnels et compulsifs. Ainsi, on pense pouvoir dire que la présence de signes non-moteurs chez un patient parkinsonien plaide pour une anatomo-pathologie type « Lewy Body ».

Certaines formes démontrent un phénotype particulier comme PARK 9, appelée aussi la maladie de Kufor-Rakeb, du nom d'un village jordanien à l'origine de la première observation. Il s'agit souvent de jeunes patient(e)s d'origine arabe (algérienne, afghane...), nées de familles consanguines. Ils démontrent des difficultés d'écriture vers l'âge de 10 ans. Les autres signes neurologiques comportent de la dystonie, de la bradykinésie, des signes pyramidaux, une paralysie supra-nucléaire du regard et un déclin cognitif rapide amenant à un état démentiel à l'âge d'environ 20 ans. Une réponse transitoire à la L-dopa a été observée, mais assez rapidement compliquée de dyskinésies et hallucinations visuelles (24). Le Datscan confirme une perte de fixation du traceur dopaminergique dans les deux putamens. L'analyse génétique a montré une nouvelle mutation de l'ATP13A2, par une délétion 2bp dans l'exon 23.

6. L'exemple du gène PINK-1

Préciser les dysfonctionnements métaboliques liés à l'altération génique ouvre de nouvelles pistes thérapeutiques ! Un laboratoire de recherche universitaire de Louvain (KU Leuven) vient de préciser comment le gène PINK-1 exerce une action régulatrice au niveau mitochondrial, car son dysfonctionnement compromet l'approvisionnement énergétique de la cellule : il entraîne la phosphorylation d'une sérine (Ser250) dans la sous-unité NdufA du complexe mitochondrial I

(25). Une piste thérapeutique potentielle est de compenser cette perte de phosphorylation. Ainsi, on peut espérer agir spécifiquement sur un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale, cette dernière étant indispensable au bon fonctionnement du neurone, particulièrement dopaminergique.

7. La forme liée au chromosome X

Jusqu'à présent, un seul gène lié au chromosome X, a été impliqué dans le contexte de maladie de Parkinson. Il n'est cependant pas encore bien défini au niveau moléculaire. Il s'agit de l'appellation PARK 12, correspondant plutôt à un facteur de susceptibilité. Quelle relation aurait-il avec la légère prédominance masculine de l'affection ?

8. Aide au diagnostic précis et précoce

Compte tenu de ces nouvelles connaissances mais aussi des capacités techniques actuelles en routine, quand et quelles analyses génétiques peut-on demander et obtenir face à un patient présentant une maladie de Parkinson ?

Les mutations pathogéniques concernent peu de patients et sont à rechercher particulièrement pour les formes PARK 1=4,2,6,7,8,9,17 car monogéniques et de gène connu.

Les mutations génomiques sont plus souvent en cause : plutôt qu'une anomalie structurale manifeste de la protéine, on recherche ici la possibilité d'une réduction de la quantité de protéine produite, ou bien par duplication/ délétion d'un exon, une protéine plus courte due à un stop-codon prématuré, comme on peut le voir régulièrement dans le PARK 2. Dès lors, par analyse séquentielle de l'ADN génomique, on teste les exons 1-12 dans PARK 2 et les exons 24, 25, 29, 30, 31, 35, 41. D'autres gènes de susceptibilité, deviennent progressivement accessibles à la détection moléculaire.

Enfin, le bilan génétique, pour lequel on n'oubliera pas la procédure de consentement, s'intégrera dans le contexte clinique au cas par cas afin d'orienter les recherches et réduire des dépenses inutiles : on tiendra surtout compte de l'âge de début, des signes et symptômes inauguraux, ainsi que des aspects évolutifs en faisant la liste des nouveaux signes et symptômes qui apparaissent au long cours.

3.1. Début de la maladie avant 50 ans

- Patient sporadique : PARK2, PARK6, PARK7, PARK8. PARK9 ne se testent pas encore en routine mais à demander si possible.
- Patient avec histoire familiale compatible avec transmission dominante : PARK8, PARK1
- Patient avec histoire familiale compatible avec transmission récessive : PARK2, PARK6, PARK7 et si possible PARK9.

3.2. Début de la maladie après 50 ans

- Patient sporadique : aucune analyse (éventuellement PARK8 si d'origine maghrébine).
- Patient avec histoire familiale compatible avec transmission dominante et autres membres de la famille avec début précoce : PARK8, PARK1. Idéalement, tester un membre de la famille avec début précoce.

- Patient avec histoire familiale compatible avec transmission récessive et autres membres de la famille avec début précoce : PARK2, PARK6, PARK7 et si possible PARK9 Idéalement, tester un membre de la famille avec début précoce.
- Pour ces familles où le début n'est pas précoce, la « rentabilité » de ces recherches peut encore rester fort faibles comme dans le cas tout récent d'une famille de la région de Charleroi où 3 frères (dans une fratrie de 8) sont atteints d'une maladie de Parkinson classique (âge de début d'environ 55 ans) : toutes les analyses ADN réalisées n'ont rien décelé pour PARK 1-2 et 5-6-7-8 !

9. Développement de thérapeutiques médicamenteuses ciblées

Le développement des connaissances moléculaires concernant les fonctions des gènes altérés dans certaines formes héréditaires de la maladie de Parkinson, permet d'envisager de faire un grand pas fondamental dans l'approche thérapeutique. En effet, on peut espérer mettre au point des molécules qui agiraient sur la ou les fonctions cellulaires déficientes en relation avec le gène altéré. Ceci relancerait la stagnation actuelle de la recherche médicamenteuse, car l'arsenal des antiparkinsoniens n'a plus évolué significativement depuis plusieurs années.

Il n'empêche que ces nouveaux traitements ciblés seraient limités à l'anomalie génétique en cause au cas par cas. Ceci nécessite sa mise en évidence par un diagnostic moléculaire précis mais actuellement encore trop coûteux pour le généraliser aux formes sporadiques de l'affection. On pourrait cependant commencer les familles atteintes pour autant qu'une solution thérapeutique soit disponible. Il serait également nécessaire d'avoir au moins un biomarqueur périphérique de l'alpha-synucléine ou de pouvoir distinguer la présence ou non de corps de Léwy (principalement constitué d'alpha-synucléine) par une imagerie adaptée.

Outre les exemples cités plus haut, concernant le LRRK2, où les recherches avancent bien y compris chez l'homme, et le PINK-1, nous abordons ici les avancées en immunothérapie active, passive et via la technique récente des siRNA.

Immunothérapie active : Il y a quelques années, un vaccin anti-alpha-synucléine anormale pour le PARK 1 a été testé. Malheureusement il a été rapidement abandonné pour raison d'effet secondaire cérébral. Cette voie d'approche est en réévaluation sous une autre forme, le PD01A. Pour ce dernier, l'évaluation en août 2014 (Phase 1), était favorable : sur 24 patients vaccinés, 15 ont fabriqué des anticorps anti alpha-synucléine. Les études se poursuivent en espérant une réponse favorable, mais pas avant 2020 (26).

Immunothérapie passive : Les anticorps produits en laboratoire, appelés monoclonaux semblent aussi appelés à un avenir intéressant dans la maladie de Parkinson. Des espoirs apparaissent tout récemment concernant la possibilité de 'down-regulation' ou réduction du taux intracellulaire de l'alpha-synucléine anormale via liaison à celle-ci, diminuant sa toxicité (par le NTP200-11) ou empêchant son agrégation (par le PRX002) ou encore en augmentant sa clearance ou élimination (par le BIIB-054) (27-28).

Enfin, une publication récente émanant d'un team londonien (29), démontre dans un modèle transgénique de la souris, l'intérêt de l'administration de siRNA (small interfering Ribonucleic acid) par voie sanguine en injectant des exosomes exprimant une glycoprotéine d'origine virale combinée au siRNA, bloquant l'alphasynucléine. Ces exosomes respectent la taille maximale de 400 daltons limitant la traversée de la barrière hémato-méningée et apportent ce siRNA pour toutes les cellules cérébrales. Des souris normales sont comparées à des souris transgéniques pour

l'alpha-synucléine S129D : après 3 à 7 jours, les auteurs ont observés dans les deux groupes de souris, une réduction significative du taux d'alpha-synucléine dans tout le cerveau, mais aussi, chez les souris transgéniques, des agrégats intra-neuronaux dans les neurones dopaminergiques de la substance noire.

10. Approche du risque génétique de complications de l'affection

Les progrès de la génétique ne se limite pas à 'établissement d'un diagnostic étiologique précis de l'origine de la maladie de Parkinson présentée par un patient : de nouvelles données tendent à démontrer aussi une prédisposition génétique spécifique pour certaines complications de l'affection. Ainsi, dans le futur, le risque pour un patient parkinsonien de développer certaines complications de leur affection pourrait être connu par l'analyse génétique : par exemple, le syndrome d'impulsivité ou l'évolution vers une démence ou encore la propension aux dyskinésies semblent bien être en relation avec certains gènes de susceptibilité.

JC Corvol (Paris) s'intéresse aux avancées en génétique concernant les complications occasionnelles de la maladie de Parkinson, comme l' « impulse control disorder » ou trouble de contrôle de l'impulsivité (TCI) concernant 3 % de la population générale, mais 15 % des patients parkinsoniens : on y retrouve le jeu pathologique, les achats compulsifs, des troubles de l'alimentation et de la sexualité. En effet, l'origine du TCI est mixte reprenant des facteurs environnementaux comme les agonistes dopaminergiques, mais aussi une base génétique. Pour cette dernière, les recherches actuelles s'accordent pour parler d'une interaction complexe entre des gènes impliqués dans le métabolisme de la dopamine et/ou de la sérotonine, comme entre autres DAT1, DRD3, AADC (amino-acid decarboxylase) et le récepteur 5HT2 (30). Particulièrement, certains auteurs pensent qu'il existe une association entre la capacité de synthèse de dopamine au niveau ventral du striatum et le jeu pathologique.

Par ailleurs, le gène GBA, mutant associé aussi à la maladie de Gaucher, autosomale récessive, (dysfonctionnement de la glucocérébrosidase, clivant glucose et céramide) est présent chez 3 à 4 % des patients parkinsoniens et chez 20 % des patients ashkénazes. Cliniquement, ces patients ont plus de plaintes cognitives et psychiques (dépression, anxiété, apathie), de troubles rétinien, mais pas de 'REM behavioral disorder' (RBD) ni de trouble dysautonomique. Parmi eux, c'est surtout la mutation E326K qui doublerait la fréquence de complications cognitives, en mémoire de travail, troubles dysexécutifs et visuospatiaux, menant finalement à un état de démence (31).

Enfin, certains phénotypes sembleraient plus sensibles aux dyskinésies. De plus, la complication de psychose (hallucinoire) parkinsonienne semble bien apparaître dans un contexte de polymorphisme des récepteurs 5-HT2A et 5-HT2C, ce qui pourrait expliquer la sensibilité à des médicaments agissant sur ces récepteurs comme la clozapine et la pimavansérine (32).

11. Syndromes parkinsoniens et génétique

Hormis la maladie idiopathique de Parkinson, il faut signaler que la génétique réalise aussi des progrès en mettant en évidence des anomalies géniques dans de nombreux certains syndromes parkinsoniens, comme ceux liés aux dépôts striataux de calcium, fer, cuivre ou encore manganèse... Pour plus de détails concernant ces syndromes parkinsoniens rares de causes

héréditaires, nous renvoyons le lecteur à l'excellente et quasi exhaustive publication de C. Tranchant (33).

12. Conclusions

Vingt ans après la première mutation décrite dans une forme familiale de maladie de Parkinson (la famille Contursi, en Campanie, sud de l'Italie), la mutation SNCA p.A53T, (1,34), la recherche en génétique prend donc une tournure intéressante, s'ouvrant vers des aspects thérapeutiques ciblés. D'autre part, il persiste des questions plus fondamentales non résolues comme la variabilité phénotypique intrafamiliale, par exemple dans cette famille Contursi, ce qui laisse à découvrir des facteurs génétiques encore inconnus ou et/ou des « facteurs modificateurs » environnementaux (34).

Contrairement aux hypothèses étiologiques environnementales rarement confirmées –et où d'ailleurs une composante de susceptibilité génétique est parfois aussi retenue (35)–, les importants progrès de la génétique, au cours de ces dix dernières années, amènent actuellement à la connaissance d'au moins 20 gènes et/ou loci de susceptibilité. Ces avancées sont en continuelle progression rendant difficile de faire un point durable sur la situation. Cet article n'a donc pas voulu être exhaustif mais plutôt exemplatif de toute cette mouvance génétique. Il peut servir de point de départ pour affiner ensuite ses connaissances dans le domaine en les mettant régulièrement à jour. Il faudra cependant admettre encore pour un bout de temps les deux mots qui reviennent dans toutes les réunions et congrès consacrés à la maladie de Parkinson, lorsque l'on aborde ces avancées en génétique : complexité et variabilité.

Si actuellement la détection de l'origine génétique, par exemple par transmission monogénique, d'une maladie de Parkinson, reste encore difficile en routine et ne change encore rien dans la pratique pour le traitement des patients parkinsoniens concernés, ce diagnostic moléculaire – quand il est possible – apporte la connaissance que dans cette famille, il faut être particulièrement attentif à l'éclosion de un ou plusieurs signe(s) précurseur(s) de l'affection (constipation, perte d'odorat, troubles du sommeil REM, de la somnolence diurne, un trouble dysautonomique, voire « dépression » inaugurale vers 50 ans ...) ou à un tout premier signe moteur comme la perte asymétrique du ballant d'un bras à la marche. Dans un futur plus lointain encore, la confirmation de l'affection pourrait être obtenue en détectant au stade prémoteur voire prodromique (36), par exemple via un examen type DATscan peut-être plus sensible encore, la perte neuronale dans la substance noire du mésencéphale : ceci permettrait alors d'envisager précocement un traitement neuro-protecteur.

Pour le conseil génétique spécialisé, le rôle des neurogénéticiens devient fondamental, car par exemple, il n'y a pas de conséquences absolues sur la descendance en raison de la pénétrance irrégulière de ces gènes.

Par ailleurs, l'avenir pourrait faire apparaître des traitements spécifiquement liés à l'anomalie protéique consécutive à la mutation génétique, et d'autre part de nouveaux modèles animaux de l'affection, toujours utiles en recherche. Ainsi, des études sont actuellement en cours sur des inhibiteurs de tyrosine-kinase, des protecteurs de la chaîne respiratoire mitochondriale ou encore la réduction de la toxicité de l'alpha-synucléine anormale, éventuellement aussi par vaccin spécifique : toutes ces approches pourraient ainsi aider spécifiquement les patients concernés sur base de leur analyse génétique, en plus de leur traitement antiparkinsonien de base. De plus, sur base génétique également, des précautions devraient être prises concernant certaines

complications. Ceci ouvre la voie dans le domaine de la maladie de Parkinson, au traitement ciblé, et à la médecine personnalisée –compte tenu du bagage ou background génétique- (PHC, personalised healthcare), apportant clairement une valeur ajoutée à la prise en charge qui gagne toujours à être globale et pluridisciplinaire (37).

Références

1. Brockmann K, Gasser T. Genetics of Parkinson's disease. In Jankovic J, Tolosa E (Eds) Parkinson's Disease and Movement Disorders. 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2015.
2. Ramirez A. Population-based genetic studies : the search for causative variants in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1297-300.
3. Melamed E. The G2019S LRRK2 mutation : another morbid burden for Ashkenazi Jews may provide new insights on sporadic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:1912-4.
4. Bardien S, Blanckenberg J, van der Merwe L *et al.* Patient-control association study of the Leucine Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) gene in South African Parkinson's Disease patients. *Mov Disord* 2013;28:2039-40.
5. Singleton AB, Farrer MJ, Bonifati V. The genetics of Parkinson's disease : progress and therapeutic implications. *Mov Disord* 2013;28:14-23.
6. Nichols WC, Pankratz N, Marek DK *et al.* Mutations in GBA are associated with familial Parkinson's disease susceptibility and age at onset. *Neurology* 2009;72:310-6.
7. Dufournet B, Nguyen K, Philip N *et al.* Microdélétion 22q11.2 : une cause génétique à rechercher devant une maladie de Parkinson précoce. *Rev Neurol* 2015;171(S1):A207.
8. Hedrich K, Hagenah J, Djarmati A *et al.* Clinical spectrum of homozygous and heterozygous PINK1 mutations in a large German family with Parkinson disease. Role of a single hit ? *Arch Neurol* 2006;63:833-8.
9. van Nuenen BF, Weiss MM, Bloem BR *et al.* Heterozygous carriers of a Parkin or PINK1 mutation share a common functional endophenotype. *Neurology* 2009;72:1041-7.
10. Calabresi P, Ghiglieri V. "Lazy" nigrostriatal synapses in the heterozygous PINK1 mouse model of familial Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:11-4.
11. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspect Med* 2012;2: a008888.
12. Tsika E, Glauser L, Moser R *et al.* Parkinson's disease-linked mutations in VPS35 induce dopaminergic neurodegeneration. *Hum Mol Genet* 2014;23:4621-38.

13. Alcalay RN, Mirelman A, Saunders-Pullman R *et al.* Parkinson disease phenotype in Ashkenazi Jews with and without LRRK2 G2019S mutations. *Mov Disord* 2013;28:1966-71.
14. Belarbi S, Hecham N, Lesage S *et al.* LRRK2 G2019S mutation in Parkinson's disease : A neuropsychological and neuropsychiatric study in a large Algerian cohort. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:676-9.
15. Cookson MR. The role of leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) in Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience* 2010;11:791-7.
16. Saunders-Pullman R, Barrett Mj, Stanley KM *et al.* LRRK2 G2019S mutations are associated with an increased cancer risk in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2536-41.
17. Hartmann JT, Haap M, Kopp HG *et al.* Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab* 2009;10:470-81.
18. Dusonchet J, Kochubey O, Stafa K *et al.* A rat model of progressive nigral neurodegeneration induced by the Parkinson's disease-associated G2019S mutation in LRRK2. *J Neurol* 2011;31:907-12.
19. Lee BD, Shin JH, VanKampen J *et al.* Inhibitors of leucine-rich repeat kinase-2 protect against models of Parkinson's disease. *Nature Medicine* 2010;16:998-1000.
20. Tanabe A, Yamamura Y, Kasahara J *et al.* A novel tyrosine kinase inhibitor AMN107 (nilotinib) normalizes striatal motor behaviors in a mouse model of Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci* 2014;8:50.
21. Pagan F. Society for Neuroscience 2015 Annual Meeting (Chicago). Abstract 12.01.
22. <http://www.oncodesign.com> et <http://www.oncodesign.com/fr/technologies/chimie-medicinale-nanocyclix>.
23. Müller-Rischart AK, Pilsel A, Beaudette P *et al.* The E3 ligase parkin maintains mitochondrial integrity by increasing linear ubiquitination of NEMO. *Mol Cell* 2013;49:908-21.
24. Crosiers D, Ceulemans B, Meeus B *et al.* Juvenile dystonia-parkinsonism and dementia caused by a novel ATP13A2 frameshift mutation. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:135-8.
25. Morais V, Haddad D, Craessaerts K *et al.* PINK-1 loss of function mutations affect mitochondrial complex I activity via NdufA10 ubiquinone uncoupling. *Science* 2014;344:203-7.
26. Lecrubier A, Anderson P. Une immunothérapie prometteuse dans la maladie de Parkinson ? <http://francais.medscape.com/voirarticle/3600812>

27. Bourdenx M, Dehay B, Bezard E. Down-regulating alpha-synuclein for treating synucleopathies. *Mov Disord* 2014;29:1463-65.
28. <https://www.michaeljfox.org/foundation/news-detail.php?second-parkinson-vaccine-reports-positive-safety-results> ; <http://www.prothena.com/pipeline/prx002-for-parkinsons-disease/> ; <http://www.ucb.com/presscenter/News/article/Neuropore-and-UCB-enter-into-world-wide-collaboration-and-agreement>
29. Cooper M, Wiklander O, Nordin JZ *et al.* Systemic exosomal siRNA delivery reduced alpha-synuclein aggregates in brains of transgenic mice. *Mov Disord* 2014;29:1476-85.
30. Cormier F, Muellner J, Corvol JC. Genetics of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2013;120:665-71.
31. Mata IF, Leverenz JB, Weintraub D *et al.* GBA variants are associated with a distinct pattern of cognitive deficits in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2016;31: 95-102.
32. Cummings J, Isaacson S, Mills R *et al.* Pimavaserin for patients with Parkinson's disease psychosis : a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:533-40.
33. Tranchant C. Syndromes parkinsoniens rares de causes héréditaires. *Pratique Neurologique* 2015;6:131-7.
34. Ricciardi L, Petrucci S, Di Giuda D *et al.* The Contursi Family 20 years later : intrafamilial phenotypic variability of the SNCA p.A53T mutation. *Mov Disord* 2016;31: 257-8.
35. Goldman SM, Kamel F, Ross GW *et al.* Genetic modification of the association of Paraquat and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:1652-8.
36. Berg D, Poewe W. Prodromal Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2012;27:595-669.
37. Vanderheyden JE, Bouilliez DJ. Traiter le Parkinson. Prise en charge globale et multidisciplinaire du patient parkinsonien. Editions De Boeck, Bruxelles, 2010.

Adresses pour correspondance :

- (1) Jean-Emile Vanderheyden – Neurologue libéral à Fleurus / Charleroi – E-mail : jmy.vdh@free.fr
- (2) Pascale Ribaï – Neurogénéticienne – Clinique Edith Cavell – Rue Edith Cavell 32 – 1180 Bruxelles – E-mail : pascalribai@hotmail.com

agenda

MERCREDI 07 DECEMBRE 2016 (Paris)

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
47/83 Boulevard de l'Hôpital - 75651 PARIS Cedex 13
ICM – Salle « Auditorium »

- **19 h :** Présentation de vidéos
- **20 h :** Cocktail
- **20 h 30 :** Présentation de vidéos