

LES FORMES JUVÉNILES ET PRÉCOCES DE LA MALADIE DE PARKINSON



© Rawpixel - Fotolia



*Ces thèmes ont été présentés aux 16^e Rencontres de Neurologies.
Retrouvez l'enregistrement des interventions sur le site www.neurologies.fr
(rubrique "Vidéos et Podcasts").*

- 1** **Syndrome parkinsonien à début précoce :**
Quel bilan, à quel moment ? p. 76
Nicolas Carrière et Luc Defebvre (Lille)
- 2** **Prise en charge des formes juvéniles et précoces de la maladie
de Parkinson : un traitement au long cours... p. 84**
Valérie Fraix (Grenoble)

1 Syndrome parkinsonien à début précoce

Quel bilan, à quel moment ?

■ Si la prévalence de la maladie de Parkinson augmente avec l'âge, elle ne touche pas uniquement des sujets âgés et débute dans 3 à 5 % des cas avant 40 ans [1]. Devant un syndrome parkinsonien de début précoce, on distingue les formes débutant avant 21 ans (*juvenile parkinsonism* ou syndrome parkinsonien juvénile), et celles débutant entre 21 et 40 ans. Parmi ces dernières, il s'agit le plus souvent, en l'absence d'atypies cliniques, d'une authentique maladie de Parkinson (*early onset Parkinson's disease*). Avant 21 ans, au contraire, en dehors de formes autosomiques récessives de maladie de Parkinson liées principalement à des mutations sur le gène de la Parkine, d'autres étiologies sont fréquentes. Dans les deux cas, le bilan réalisé cherche à éliminer un diagnostic différentiel, et les explorations seront guidées par l'âge de début et l'existence d'éventuelles atypies cliniques.

Nicolas Carrière et Luc Defebvre*

SYNDROME PARKINSONNIEN JUVÉNILE (AVANT 21 ANS) : RAREMENT UNE MALADIE DE PARKINSON

La survenue d'un syndrome parkinsonien dans l'enfance est une situation exceptionnelle.

Au niveau anatomopathologique, seul un cas s'est révélé associé à des lésions typiques de maladie de Parkinson [2] et de nombreux diagnostics différentiels doivent être évoqués.

Deux situations peuvent être distinguées :

- Lorsque le syndrome parkinsonien est isolé ou associé unique-

ment à une dystonie – d'autant plus fréquente au cours des syndromes parkinsoniens que l'âge de début est précoce – une maladie de Parkinson autosomique récessive ou une dystonie dopa-sensible (DYT5) sont suspectées.

- L'existence d'autres signes associés (troubles cognitifs, chute des performances scolaires, syndrome pyramidal, syndrome choréique, épilepsie...) oriente vers d'autres diagnostics, et les explorations génétiques sont orientées par la symptomatologie, l'existence d'antécédents familiaux, l'IRM cérébrale et le bilan sanguin (bilan du cuivre, recherche d'acantocytes...).

LA MALADIE DE PARKINSON AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE

- La maladie de Parkinson **liée**

aux mutations sur le gène de la Parkine (PARK2) est une maladie autosomique récessive à pénétrance complète.

Elle débute le plus souvent précocement (6 à 58 ans [3]). Devant un syndrome parkinsonien, la fréquence des mutations de la Parkine est d'autant plus importante que l'âge de début est jeune, même en l'absence d'histoire familiale. Parmi 100 sujets européens dont la maladie avait débuté avant 45 ans, sans antécédents familiaux, des mutations de la Parkine ont été identifiées chez 77 % des sujets avant 20 ans, 26 % entre 20 et 30 ans, 3 % entre 30 et 45 ans [4].

Cliniquement, le tableau est celui d'une maladie de Parkinson typique, la lévodopa est efficace de manière prolongée et la surve-

*Service de Neurologie et Pathologies du Mouvement, CHRU de Lille, U1171 Université de Lille.

nue de dyskinésies est fréquente et souvent invalidante. La survenue d'une démence, ainsi qu'une dysautonomie sévère, est rare et tardive.

- **Les autres causes** de maladie de Parkinson autosomiques récessives sont plus rares. Dans une méta-analyse, la fréquence des mutations des gènes de la Parkine, *PINK1* et *DJI* a été estimée respectivement à 8,6 %, 3,7 % et 0,4 % des patients dont la maladie débutait avant 50 ans [5].

- **Les mutations du gène *LRKK2* (PARK8)** sont responsables de formes autosomiques dominantes de maladie de Parkinson dont l'âge de début est proche des formes sporadiques. Certains cas peuvent cependant survenir chez des sujets jeunes, et la fréquence de ces mutations est particulièrement élevée dans les populations originaires d'Afrique du nord ou juives Ashkénaze.

LES DYSTONIES DOPA-SENSIBLES

Les dystonies dopa-sensibles (DYT5) sont des causes rares de dystonie, liées à des mutations sur des gènes impliqués dans la synthèse de la dopamine.

- **La forme la plus fréquente**, de transmission autosomique dominante, est liée à une mutation sur le gène de la GTP-cyclohydrolase (DYT5a – maladie de Segawa [6]), enzyme qui permet la synthèse de la tétrahydrobioptérine, cofacteur limitant dans la synthèse de la dopamine et de la sérotonine.

- Elle se caractérise par la survenue, dans l'enfance ou l'adolescence – plus rarement à l'âge

adulte – d'une dystonie, focale ou généralisée, débutant volontiers aux membres inférieurs, parfois associée à un syndrome parkinsonien ou à des signes pyramidaux. Il existe des fluctuations diurnes de la symptomatologie, avec une amélioration après le sommeil.

- La symptomatologie répond de façon spectaculaire à de faibles doses (100 à 300 mg) de lévodopa. Les formes liées à des mutations de la tyrosine hydroxylase (DYT5b) ou de la sépiaptérine réductase, autosomiques récessives, sont habituellement responsables de tableaux cliniques plus précoces et plus sévères [7].

- Le dosage dans le LCR des dérivés de dégradation de la dopamine (acide homovanillique), de la sérotonine (5-HIAA), de la néoptérine et de la bioptérine peut permettre de confirmer le diagnostic et d'orienter les explorations génétiques (toutes les mutations du gène *CGH-1* ne concernent pas uniquement les exons et ne sont actuellement pas recherchées par les techniques disponibles en routine).

- Contrairement aux formes autosomiques récessives de maladie de Parkinson, dont le tableau clinique est très proche, le DaTSCAN® et la TEP à la fluorodopa ne mettent pas en évidence de dénervation dopaminergique striatale [8].

LA MALADIE DE HUNTINGTON

La maladie de Huntington, maladie autosomique dominante liée à une expansion de triplets sur le gène *IT15*, habituellement caractérisée par un syndrome choréique, des troubles cognitifs et des manifestations psychia-

triques, se manifeste parfois par un syndrome parkinsonien prédominant (forme de Westfall), surtout lorsque le début de la maladie est précoce.

Ainsi, chez les patients dont la maladie débute avant 20 ans (près de 5 % des cas de maladie de Huntington), on estime que 50 à 60 % souffrent d'une forme principalement bradykinétique de la maladie [9]. Des signes pyramidaux ou une épilepsie peuvent s'y associer.

Ce sont les antécédents familiaux, l'existence de troubles cognitifs, d'un fléchissement scolaire, ainsi que les atypies cliniques qui feront suspecter le diagnostic dont la confirmation repose sur la biologie moléculaire.

L'IRM cérébrale met en évidence une atrophie prédominante au niveau du putamen et du noyau caudé [10].

LA MALADIE DE WILSON

La maladie de Wilson est une pathologie autosomique récessive liée à une mutation du gène *ATP7B* codant pour un transporteur du cuivre, entraînant une surcharge en cuivre hépatique et cérébrale.

Elle est caractérisée par une atteinte hépatique, neurologique, parfois hématologique. Les troubles neurologiques sont révélateurs de la maladie dans 40 % des cas. Une dysarthrie mixte, complexe, est le signe neurologique le plus fréquent, retrouvé chez 85 à 97 % des patients. Il peut s'y associer un syndrome parkinsonien (19 à 62 % des cas), un tremblement asymétrique, plus souvent postural et d'action que de repos (22 à 55 % des cas), des mouvements choréiques ou

athétosiques (6 à 16 % des cas), une dystonie faciale (11 à 65 % des cas), des troubles cognitifs [11].

Le polymorphisme de la présentation clinique initiale et l'existence de traitements chélateurs efficaces incitent à réaliser de manière systématique devant tout syndrome parkinsonien ou mouvement anormal involontaire survenu avant 40 ans un bilan cuprique. Celui-ci met en évidence une cuprémie augmentée, une cuprurie des 24 heures augmentée et une céruléoplasminémie basse (parfois normale chez 10 % des patients).

Le bilan ophtalmologique peut permettre d'identifier des anneaux de Kayser-Flecher, toujours présents lorsqu'il existe une atteinte neurologique si l'examen est fait dans de bonnes conditions, et comprend un examen à la lampe à fente.

L'IRM cérébrale met en évidence des hypersignaux T2 bilatéraux au niveau du putamen, du thalamus, du bras postérieur de la capsule interne, du mésencéphale, de la substance blanche autour du noyau rouge (signe du "Panda géant"), du noyau dentelé.

AUTRES PATHOLOGIES GÉNÉTIQUES RARES

En dehors de la maladie de Huntington et de la maladie de Wilson, de très nombreuses étiologies, pour la plupart exceptionnelles, peuvent être responsables d'un syndrome parkinsonien juvénile (Tab. 1).

Les signes associés, l'âge de début, l'histoire familiale, les résultats de l'IRM, et selon les cas du DaTSCAN, orientent les explorations génétiques.

L'utilisation de nouvelles tech-

niques de biologie moléculaire (NGS, *New generation sequencing*) permettant la mise au point de puces testant au cours de la même analyse un très grand nombre de gènes va modifier dans un avenir proche les stratégies diagnostiques dans ces cas.

LES SYNDROMES PARKINSONIENS IATROGÈNES

La survenue d'un syndrome parkinsonien est possible aussi chez l'enfant, et une prise de neuroleptique ou neuroleptique caché doit être recherchée de manière systématique de la même façon que chez l'adulte.

LES SYNDROMES PARKINSONIENS "SECONDAIRES"

Des syndromes parkinsoniens peuvent survenir lors d'une atteinte striatale ou de la voie nigro-striée d'origine lésionnelle, comme dans certaines tumeur cérébrales [12], lésions vasculaires [13], inflammatoire (lupus [14]), hydrocéphalies [15], myélinolyse extra-pontine [16] ou intoxications (monoxyde de carbone, MPTP, toluène, méthanol...).

L'histoire clinique, l'existence de signes associés (troubles cognitifs, déficit moteur, syndrome pyramidal...) et l'IRM cérébrale permettent d'établir le diagnostic.

MALADIE DE PARKINSON DU SUJET JEUNE (AVANT 40 ANS)

Après 21 ans, l'apparition d'un syndrome parkinsonien isolé correspond le plus souvent à une authentique maladie de Parkinson.

L'évaluation clinique doit être minutieuse afin de s'assurer de l'absence de "drapeaux rouges"

(syndrome cérébelleux, syndrome pyramidal, troubles cognitifs...), la plupart des pathologies détaillées précédemment pouvant débuter à l'âge adulte. Ce sont ici encore les signes associés qui orientent les examens complémentaires.

INTÉRÊT DE L'IMAGERIE

• La réalisation d'une IRM cérébrale n'est pas recommandée pour le diagnostic d'une maladie de Parkinson typique. Cependant, chez les sujets jeunes, elle doit être réalisée.

Elle permet de s'assurer de l'absence de cause "lésionnelle" au syndrome parkinsonien (voir plus haut) et peut identifier des anomalies qui viendraient remettre en cause le diagnostic (hypersignaux liés à la maladie de Wilson, surcharge ferrique des NBIA, calcifications...).

• La réalisation d'un DaTSCAN ne permet pas de différencier les différents types de syndromes parkinsoniens dégénératifs, et les indications dans le cadre de l'AMM sont limitées aux diagnostics différentiels du tremblement essentiel et de la maladie de Parkinson ou de la maladie d'Alzheimer et de la maladie à corps de Lewy.

Cet examen peut cependant avoir un intérêt pour les patients chez qui il existe un doute entre un syndrome parkinsonien iatrogène isolé ou une maladie de Parkinson révélée suite à la prise d'un traitement par neuroleptique. En effet, si le plus souvent les syndromes parkinsoniens iatrogènes ont des caractéristiques cliniques qui permettent de les identifier facilement (syndrome parkinsonien symétrique, rarement trémulent, éventuellement associé à des dyskinésies bucco-

linguo-faciales), un tremblement de repos asymétrique est parfois présent et pose des difficultés diagnostiques. Une dénervation dopaminergique présynaptique

identifiée sur le DaTSCAN permettra de confirmer une probable maladie de Parkinson avec une bonne valeur prédictive positive [17].

Le DaTSCAN peut aussi permettre de différencier un syndrome parkinsonien dégénératif d'un syndrome parkinsonien psychogène, qui, bien que les

Tableau 1 - Principales causes génétiques de syndrome parkinsonien atypique du sujet jeune.

	AGE DE DÉBUT	SIGNES CLINIQUES ASSOCIÉS
Maladie de Huntington	Age moyen : 35-55 ans 5 % avant 20 ans	Troubles cognitifs, troubles psychiatriques, chorée
Maladie de Wilson	Variable (enfance - 60 ans) Pic d'incidence : 17 ans	Atteinte hépatique, tremblement d'attitude et d'action, dysarthrie, dystonie
SCAs (SCA 2-3-17)	SCA2 – syndrome parkinsonien de début plus tardif que forme ataxique (45,8 ± 13,9). Exceptionnel avant 21 ans	Ataxie, ralentissement, saccades oculaires
Paraparésies spastiques (SPG11 et 15)	Adolescence	Syndrome pyramidal, troubles cognitifs
Rapid onset dystonia parkinsonism (DYT12)	Enfance - adulte jeune (76 % avant 25 ans)	Début brutal dystonie, akinésie prédominance bulbaire et membres supérieurs
Niemann-Pick de type C	Néonatal – 50 ans	HSM, ataxie, paralysie supranucléaire du regard
NBIA	PKAN (NBIA1)	3-40 ans
	Autres NBIA : PLAN – C19orf12 - SENDA - Kufor-Rakeb - Neuroferritinopathie - Acéculéoplasminémie	
Idiopathic basal ganglia calcifications	Variable : 6-77 ans	Troubles cognitifs, syndrome parkinsonien, syndrome cérébelleux, dystonie
Xanthomatose cérébro-tendineuse	20-30 ans	Syndrome pyramidal, ataxie, polyneuropathie, troubles cognitifs et psychiatriques, xanthomes cutanés, cataracte bilatérale
Céroïde lipofuscine juvénile	4-8 ans Syndrome parkinsonien plus tardif	Epilepsie, dégénérescence rétinienne
Chorée-acanthocytose	Adulte - Cas rapportés chez l'enfant	Chorée, dystonie, retard mental
Dystonie-parkinsonisme lié à l'X (Lubag) – DYT3	14/48 ans	Dystonie faciale puis généralisée Syndrome parkinsonien secondairement
PARK15	Enfance	Syndrome pyramidal ± limitation du regard vers le haut
PARK20	20-30 ans	Dysarthrie, épilepsie, troubles cognitifs
DYT16	Précoce	Dystonie précoce oro-mandibulaire et laryngée, syndrome parkinsonien modéré
Mutation DNAJC6	Enfance	Dystonie, épilepsie, troubles cognitifs
Syndrome cirrrose-dystonie-polyglobulie-hypermagnésémie	Enfance	Dystonie, dysarthrie, tremblement, bradykinésie, cirrrose
Déficit transporteur de la dopamine	Petite enfance, parfois adolescence	MAI sévère de la petite enfance, puis syndrome parkinsonien (pfs au premier plan dans les formes tardives), flutter oculaire
Syndrome de Perry	35-61 ans	Dysautonomie, hypoventilation, perte de poids, flutter oculaire

mouvements anormaux psychogènes soit fréquents, reste une entité rare, avec une prévalence estimée entre 0,2 et 0,5 % des syndromes parkinsoniens

[18, 19]. Lorsqu'il existe un syndrome parkinsonien indéniable, sans atypie clinique, et que le DaTSCAN ne retrouve pas de dénervation dopaminergique pré-

synaptique, on parle de SWEDD (pour *scans without evidence of dopamine denervation*), situation retrouvée chez près de 10 à 15 % des patients inclus dans des pro-

GÈNE	EXAMENS PARACLINIQUES	PRÉVALENCE	TRAITEMENT
<i>IT15</i> (AD)	IRMc : atrophie du striatum (noyau caudé)	1/10 000 à 1/20 000	Symptomatique
<i>ATP7B</i> (AR)	Bilan cuprique Anneaux de KF IRM (cf texte)	1/25 000	Chélateur du cuivre
Ataxine-2 (AD) Ataxine-3 (AD)	IRM : atrophie cérébelleuse DaTSCAN : dénervation dopaminergique	SCA2 : 5 % formes familiales de MP en Asie Rarement juvénile	Réponse L-dopa variable
Spatacsin (<i>SPG11</i>) Spastizin (<i>SPG15</i>) (AR)	IRM : atrophie du corps calleux	< 1/100 000 (<i>SPG11</i>) < 1 / 1 000 000 (<i>SPG15</i>)	Réponse L-dopa variable
<i>ATP1A3</i> (AD)	DaTSCAN normal IRM normale	Exceptionnel < 1/million	Pas de réponse à la L-dopa
<i>NPC1</i> > <i>NPC2</i> (AR)	Test à la fillipine positif sur fibroblastes IRM : atrophie cérébelleuse	1-9/100 000	Miglustat
<i>PANK2</i> (AR)	IRM : <i>eye of the tiger</i> Acanthocytes, rétinite pigmentaire	Exceptionnel : 1 à 2/million 35 à 50 % des NBIA	Symptomatique
<i>SLC20A2</i> <i>PDGFRB</i> (AD)	Calcifications NGC/cervelet	Rare Prévalence inconnue	Symptomatique
<i>CYP27A1</i> (AR)	Cholestanol élevé - IRM : atrophie cérébelleuse, anomalies de substance blanche, hypersignal Nx dentelés	< 5/100 000	Traitement substitutif acide chéodéoxy-cholique
<i>CLN3</i> (AR)	IRM : atrophie globale Lymphocytes vacuolés	Très rare (<i>CLN</i> : 1 à 9 /million)	Symptomatique
<i>VPS13A</i> (AR)	IRMc : atrophie striatum - Acanthocytes	Exceptionnel < 1 à 5/million	Aucun
<i>TAF1</i> (lié X)	IRM normale - DaTSCAN : dénervation dopaminergique	Philippines : 1/32 2000	Symptomatique Réponse L-dopa variable
<i>FBXO7</i> (AR)	IRM normale - DaTSCAN : dénervation dopaminergique	Inconnue - très rare	Dopasensible
<i>SYNJ1</i> (AR)	DaTSCAN : dénervation dopaminergique	Exceptionnel < 1/million	Dopasensible Dyskinésies +++
<i>PRKRA</i> (AR)	IRM normale	Exceptionnel < 1/million	Non dopasensible
<i>DNAJC6</i> (AR)	IRM normale	Rare...	Dopasensible
<i>SLC30A10</i> (AR)	Augmentation manganèse sérique IRM : dépôts de manganèse noyaux gris centraux et cervelet	< 1/million	Chélation - Supplémentation martiale - Transplantation hépatique
<i>SCL6A3</i> (AR)	DaTSCAN normal Augmentation HVA/HIAA dans le LCR	Très rare	Réponse possible L-dopa ou BZD
Dynactine (AD)	DaTSCAN : dénervation dopaminergique	Inconnue < 1/million	Réponse variable à la L-dopa

tocoles thérapeutiques portant sur des patients dont le diagnostic remonte à moins de 9 mois [20]. Dans ces situations, il faut remettre en cause le diagnostic et évoquer en premier lieu et selon la clinique une dystonie dopa-sensible, un syndrome parkinsonien vasculaire, un syndrome parkinsonien psychogène, et dans les formes trémulantes un tremblement dystonique ou un tremblement essentiel.

QUEL BILAN BIOLOGIQUE FAUT-IL RÉALISER ?

- Sur le plan biologique, la réalisation d'un **bilan cuprique** (cuprémie, cuprurie des 24h, céruléoplasminémie) est systématique afin de ne pas méconnaître une maladie de Wilson débutant à l'âge adulte, mais sa rentabilité devant un syndrome parkinsonien sans atypie clinique est faible.

- C'est surtout la question d'une **forme génétique de maladie de Parkinson** (Parkine en premier lieu, puis *LRRK2*) qui est posée et une recherche des principales mutations de ces gènes peut être proposée, y compris pour un cas sporadique en raison de la prévalence importante des causes génétiques dans la population dont la maladie débute avant 40 ans.

INTÉRÊT DU BILAN NEUROPSYCHOLOGIQUE

- La survenue d'une démence au cours de la maladie de Parkinson est un phénomène tardif, ne survenant pas avant plusieurs années d'évolution, mais **des troubles cognitifs modérés** sont souvent présents dès le diagnostic de la maladie [21-23]. Leur identification précoce peut permettre d'objectiver des difficultés parfois ressenties par les

patients, en particulier au cours de leur activité professionnelle, de rassurer, et éventuellement de conseiller des adaptations permettant de limiter la gêne ressentie (par exemple, si possible, limiter les activités en multitâche).

- Par ailleurs, les patients dont la maladie débute précocement présenteront, après quelques années d'évolution, **des fluctuations motrices et des dyskinesies** qui pourront faire poser l'indication d'une stimulation cérébrale profonde. L'évaluation neuropsychologique est un temps essentiel lors du bilan de sélection à un tel traitement et la possibilité d'une comparaison avec un bilan "initial" réalisé au début de la maladie peut faciliter l'interprétation du bilan "pré-stimulation".

- Chez les sujets jeunes, le traitement repose en première intention sur les agonistes dopaminergiques, qui exposent au risque de trouble du contrôle des impulsions, dont un facteur de risque est un âge de début précoce de la maladie.

Une évaluation comportementale est souhaitable avant l'introduction du traitement et l'existence d'éventuelles addictions comportementales préexistantes incitera à la prudence et à une surveillance rapprochée de la survenue d'éventuels troubles du contrôle des impulsions.

CONCLUSION

- La survenue d'un syndrome parkinsonien avant 21 ans (juvénile) est une situation exceptionnelle imposant un bilan en centre spécialisé.

Les principales étiologies en

sont les mutations de la Parkine, les dystonies dopa-sensibles et, lorsque d'autres signes sont associées, de nombreuses pathologies génétiques dont la maladie de Huntington et la maladie de Wilson.

L'IRM cérébrale, le DaTSCAN, le bilan cuprique, la clinique orienteront les hypothèses étiologiques.

- Avant 40 ans, la survenue d'un syndrome parkinsonien sans atypie clinique est le plus souvent en rapport avec une maladie de Parkinson, fréquemment génétique. Une IRM cérébrale permet d'éliminer une cause secondaire, le DaTSCAN peut permettre de conforter le diagnostic, et le bilan cuprique sera là aussi systématique. On préconise la réalisation précoce d'un bilan neuropsychologique "initial" qui permettra au cours de l'évolution de la maladie la réalisation de bilans comparatifs. ■

Correspondance :

Dr Nicolas Carrière

Service de Neurologie et Pathologies du mouvement

Hôpital Roger Salengro

Rue Henri Ghesquière

59037 Lille Cedex

E-mail : nicolas.carriere@chru-lille.fr

Mots-clés :

Maladie de Parkinson, Syndrome parkinsonien, Patient jeune, Génétique, Parkine, Dystonies dopa-sensibles, Maladie de Huntington, Maladie de Wilson, Cuivre, Itrogénie, Syndrome parkinsonien secondaire, IRM, DaTSCAN, Bilan neuropsychologique, Démence

BIBLIOGRAPHIE

- Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 355-63.
- Gibb WR, Narabayashi H, Yokochi M et al. New pathologic observations in juvenile onset parkinsonism with dystonia. *Neurology* 1991 ; 41 : 820-2.
- Lücking CB, Abbas N, Dürr A et al. Homozygous deletions in parkin gene in European and North African families with autosomal recessive juvenile parkinsonism. The European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease and the French Parkinson's Disease Genetics Study Group. *Lancet* 1998 ; 352 : 1355-6.
- Lücking CB, Dürr A, Bonifati V et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1560-7.
- Kilariski LL, Pearson JP, Newsway V et al. Systematic review and UK-based study of PARK2 (parkin), PINK1, PARK7 (DJ-1) and LRRK2 in early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2012 ; 27 : 1522-9.
- Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 1976 ; 14 : 215-33.
- Clot F, Grabli D, Cazeneuve C et al. Exhaustive analysis of BH4 and dopamine biosynthesis genes in patients with Dopa-responsive dystonia. *Brain J Neurol* 2009 ; 132 (Pt 7) : 1753-63.
- O'Sullivan JD, Costa DC, Gacinovic S, Lees AJ. SPECT imaging of the dopamine transporter in juvenile-onset dystonia. *Neurology* 2001 ; 56 : 266-7.
- Quarrell OWJ, Nance MA, Nopoulos P et al. Managing juvenile Huntington's disease. *Neurodegener Dis Manag* 2013 ; 3 : 10.2217/nmt.13.18.
- Harris GJ, Pearson GD, Peyser CE et al. Putamen volume reduction on magnetic resonance imaging exceeds caudate changes in mild Huntington's disease. *Ann Neurol* 1992 ; 31 : 69-75.
- Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010 ; 1184 : 173-87.
- Cicarelli G, Pellicchia MT, Maiuri F, Barone P. Brain stem cystic astrocytoma presenting with "pure" parkinsonism. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 1999 ; 14 : 364-6.
- Veran O, Calizzano A, Grand S, Krack P. Neurological pictures. Vascular hemiparkinsonism sensitive to levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 ; 79 : 1244.
- Khubchandani RP, Viswanathan V, Desai J. Unusual neurologic manifestations (I): Parkinsonism in juvenile SLE. *Lupus* 2007 ; 16 : 572-5.
- Zeidler M, Dorman PJ, Ferguson IT, Bateman DE. Parkinsonism associated with obstructive hydrocephalus due to idiopathic aqueductal stenosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 ; 64 : 657-9.
- De Souza A. Movement disorders and the osmotic demyelination syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2013 ; 19 : 709-16.
- Brigo F, Martinella A, Erro R, Tinazzi M. [(123)I]FP-CIT SPECT (DaTSCAN) may be a useful tool to differentiate between Parkinson's disease and vascular or drug-induced parkinsonisms: a meta-analysis. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc* 2014 ; 21 : 1369-e90.
- Drapier S, Vérin M. [Psychogenic movement disorders]. *Rev Neurol (Paris)* 2012 ; 168 : 662-7.
- Benaderette S, Zanotti Fregonara P et al. Psychogenic parkinsonism: a combination of clinical, electrophysiological, and [(123)I]FP-CIT SPECT scan explorations improves diagnostic accuracy. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2006 ; 21 : 310-7.
- Marek K, Seibyl J, Eberly S et al. Longitudinal follow-up of SWEDD subjects in the PRECEPT Study. *Neurology* 2014 ; 82 : 1791-7.
- Dujardin K, Degreef JF, Rogelet P et al. Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 1999 ; 246 : 783-8.
- Erro R, Santangelo G, Picillo M et al. Link between non-motor symptoms and cognitive dysfunctions in de novo, drug-naïve PD patients. *J Neurol* 2012 ; 259 : 1808-13.
- De la Riva P, Smith K, Xie SX, Weintraub D. Course of psychiatric symptoms and global cognition in early Parkinson disease. *Neurology* 2014 ; 83 : 1096-103.

Bulletin d'abonnement

- **Déductible de vos frais professionnels dans son intégralité**
- **Pris en charge par le budget formation continue des salariés**

A nous retourner accompagné de votre règlement à : **Expressions Santé**
 2, rue de la Roquette – Passage du Cheval Blanc, Cour de Mai – 75011 Paris
 Tél.: 01 49 29 29 29 - Fax.: 01 49 29 29 19 - E-mail : neurologies@expressiongroupe.fr

✓ Je m'abonne

- + **Version papier (10 numéros)**
- + **Accès gratuit au site**
- + **Version tablette (4 ans d'archives)**

- Abonnement 79 € TTC** (au lieu de ~~120 €~~ prix au numéro)
- Institutions 110 € TTC**
- Etudiants 39 € TTC**
(joindre photocopie de la carte d'étudiant)

Frais de port (étranger et DOM-TOM)

- + 13 € par avion pour les DOM-TOM et l'UE
- + 23 € par avion pour l'étranger autre que l'UE



10 numéros



Version Internet (plus de 4 ans d'archives)



Application **Neurologie** pour tablettes iPad & Android

Pr Dr M. Mme Mlle

Nom :

Prénom :

Adresse d'expédition :

.....

.....

Code postal : Ville :

Tél.: ; Fax :

Mail :

Règlement

- Chèque à l'ordre d'Expressions Santé
- Carte bancaire N° : _____
 Expire le : ____/____/____ Cryptogramme : _____
(bloc de 3 chiffre au dos de votre carte)

Signature obligatoire ►

2 Prise en charge des formes juvéniles et précoces de la maladie de Parkinson

Un traitement au long cours...

■ Les sujets présentant une forme juvénile ou précoce de maladie de Parkinson ont une très grande dopa-sensibilité, mais ils sont à risque de développer précocement des complications des traitements antiparkinsoniens. Les traitements seront administrés au long cours et la stratégie de prise en charge doit répondre à des exigences de qualité de vie pour leur permettre de conserver leurs compétences psycho-sociales le plus longtemps possible. **Valérie Fraix***

La prise en charge thérapeutique des formes juvéniles et précoces de la maladie de Parkinson (MP) représente un enjeu stratégique pour le patient et un défi pour le neurologue traitant.

Les formes juvéniles et précoces de MP sont rares, elles représentent 3 à 5 % des formes de MP. Les Centres Experts ont souvent assuré la prise en charge thérapeutique de ces patients. L'augmentation de la prévalence de la MP, de 20 % au cours des huit dernières années [1], l'augmentation de l'espérance de vie de la population générale et la survie prolongée des formes juvéniles ou précoces de MP vont conduire l'ensemble des neurologues à suivre de tels patients [2, 3].

La prise en charge thérapeutique a un impact socio-économique direct, lié aux coûts des traitements,

mais également indirect chez ces patients affectés par la maladie alors qu'ils sont actifs et productifs. Un arrêt anticipé de l'activité professionnelle, lié à un mauvais contrôle de la maladie, représente une perte de l'ordre de 570 000 dollars US lorsque celui-ci a lieu avant 45 ans, 188 000 dollars US en cas de départ avant 55 ans [4].

PRINCIPES DU TRAITEMENT

La stratégie de prise en charge doit intégrer les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) [5].

Le traitement a pour objectifs :

1. de contrôler les symptômes moteurs et non moteurs de la MP ;
2. de limiter les conséquences de la MP sur la vie personnelle sociale, familiale ;
3. d'améliorer le vécu de la maladie et la qualité de vie des personnes ;

4. de limiter les effets indésirables des traitements ;
5. de maintenir les personnes le plus longtemps possible à leur domicile ;
6. d'augmenter leur espérance de vie.

Les traitements disponibles sont des traitements symptomatiques, chroniques, qui seront administrés au long cours, et nécessitent une explication claire des choix thérapeutiques et une éducation des patients pour assurer une bonne adhésion aux traitements.

Le choix de ces derniers doivent **tenir compte des caractéristiques liées au patient** [6] :

- son âge ;
- son espérance de vie ;
- les caractéristiques cliniques ;
- la sévérité des symptômes ;
- la latéralité ;
- le risque de survenue de troubles comportementaux ;
- l'adhésion aux choix thérapeutiques

* Unité Troubles du mouvement, Pôle Neurologie Psychiatrie, CHU de Grenoble

tiques.

Il doit aussi tenir compte des **caractéristiques liées au traitement** :

- son efficacité ;
- son profil de tolérance ;
- sa toxicité ;
- son effet potentiellement “neuroprotecteur”.

QUAND ET COMMENT TRAITER ?

L'abstention thérapeutique préconisée dans la Conférence de consensus de la maladie de Parkinson en l'absence de retentissement moteur n'est plus préconisée dans la mesure où les symptômes non moteurs de la maladie peuvent aussi avoir un retentissement sur la qualité de vie, et où un traitement précoce améliore cette dernière et permettrait de limiter les conséquences des lésions dopaminergiques sur le fonctionnement des ganglions de la base [7, 8].

LES IMAO-B ET ICOMT

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B) sont indiqués en première intention, quel que soit l'âge, lorsque la gêne fonctionnelle liée à la MP est peu importante.

- L'introduction précoce de la rasagiline permet de limiter la progression des symptômes moteurs comparativement à une instauration retardée, laissant supposer que cette molécule aurait un effet *disease modifier*, influençant le profil évolutif moteur de la maladie [9, 10].

- L'étude STRIDE-PD a évalué l'intérêt de l'introduction précoce d'entacapone au cours de l'évolution de la MP, en association à la lévodopa, pour limiter le risque de survenue des complications mo-

trices grâce à une stimulation dopaminergique plus continue [11].

- Le délai de survenue des dyskinésies est plus court en cas d'association lévodopa + carbidopa + entacapone, ne permettant pas de recommander cette stratégie thérapeutique en première intention pour prévenir les complications motrices.

LES AGONISTES DOPAMINERGIQUES

Lorsque la gêne fonctionnelle est plus importante, le recours à un agoniste dopaminergique est indiqué en première intention, comme recommandé avant l'âge de 65 ans, en association ou non avec un IMAO-B [5, 6].

- Les agonistes dopaminergiques améliorent non seulement les symptômes moteurs de la MP mais également la qualité de vie des patients [12]. Le recours aux agonistes dopaminergiques permet de retarder la survenue des fluctuations motrices et des dyskinésies liées à la lévodopa [13].

- Les agonistes dopaminergiques ergotés ne sont plus indiqués en première intention en raison du risque de fibrose rétropéritonéale, valvulaire cardiaque.

- Les nouvelles formes galéniques des dérivés non ergotés, permettant une prise orale ou transdermique unique quotidienne, sont bien adaptées à des sujets jeunes en activité. Cependant, le profil de tolérance de cette classe thérapeutique reste moins bon que celui de la lévodopa, sur le plan digestif, de la vigilance, et surtout sur le plan comportemental, avec un risque de survenue d'un trouble du contrôle des impulsions de l'ordre de 17 % [14]. Le jeune âge

et le début précoce de la maladie constituent deux autres facteurs de risque de survenue d'un syndrome de dysrégulation dopaminergique [14].

- Les différentes études de neuroprotection n'ont pas permis de mettre en évidence d'effet neuroprotecteur des agonistes dopaminergiques [15, 16].

LA LÉVODOPA

Dans ce contexte, quelle place doit être réservée à la lévodopa ?

Son efficacité sur les symptômes moteurs, dose-dépendante, est extrêmement marquée dans les formes juvéniles de MP, et particulièrement chez les patients présentant une mutation Parkin+, souvent améliorés pendant de nombreuses années avec de très faibles doses de lévodopa [3, 17].

La Conférence de consensus de 2000 recommandait cependant de l'introduire le plus tardivement possible chez les sujets de moins de 65 ans afin de limiter le risque de survenue de complications motrices, fluctuations et dyskinésies [6]. Les patients présentant une forme juvénile de MP sont susceptibles de développer des dyskinésies dès la première semaine de traitement pour 25 % d'entre eux et plus de 50 % sont dyskinétiques après 6 mois de traitement, plus de 90 % après 5 ans [3].

L'application du principe de **stimulation dopaminergique** continue pourrait limiter le risque de survenue de complications motrices, en recourant très précocement à de faibles doses unitaires de lévodopa fractionnée.

LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX INVASIFS (APOMORPHINE® ET DUODOPA®)

Les traitements par perfusion

sous-cutanée continue d'apomorphine et par infusion intrajéjunale de gel intestinal de lévodopa (Duodopa®) sont considérés comme des traitements de seconde ligne, d'efficacité similaire, réservés aux formes avancées de MP [18].

Ces thérapeutiques répondent au principe de stimulation dopaminergique continue et pourraient avoir une place chez des sujets jeunes développant des complications motrices sévères et précoces.

TRAITEMENT DES COMORBIDITÉS

- Les patients présentant une MP de début précoce ou juvénile ont **une qualité de vie moindre** que les patients parkinsoniens dont la maladie débute plus tardivement, et sont confrontés fréquemment à des phobies sociales, à une altération du bien-être émotionnel [19, 20].

- L'altération de la qualité de vie peut se compliquer d'une **dépression**. Trente et un pourcent des MP de début précoce, 44 % des MP juvéniles monogéniques et 21 % des MP de début plus tardif présentent un syndrome dépressif au cours de l'évolution de leur maladie.

Une méta-analyse récente a mis en évidence un effet bénéfique significatif des traitements antidépresseurs tricycliques dans le traitement de la dépression de la MP, non confirmé pour les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine même si la pratique actuelle est basée préférentiellement sur le recours à cette classe thérapeutique en raison de son profil de tolérance.

Les agonistes dopaminergiques n'ont pas d'efficacité sur la dé-

pression du sujet parkinsonien, en revanche, ils sont efficaces dans le traitement de l'apathie comportementale, symptôme non moteur fréquent en début de maladie, reflet de l'état hypodopaminergique [21, 22].

TRAITEMENT ANTIPARKINSONNIEN ET GROSSESSE

Les femmes en âge de procréer, affectées par une maladie de Parkinson de forme juvénile ou ayant débuté précocement, sont susceptibles de souhaiter mener à bien une grossesse.

Les données de la littérature concernant les risques liés aux traitements antiparkinsoniens et au retentissement de la maladie et sur la maladie sont peu nombreuses et hétérogènes.

Les données animales font état de retards de croissance intra-utérine et de malformations sous lévodopa et sélégiline ; des malformations cardiaques ont été rapportées lors de grossesses sous lévodopa, sélégiline et/ou entacapone [23, 24].

Le syndrome parkinsonien peut s'aggraver en cours de grossesse ou rester stable. En l'absence de données épidémiologiques robustes, **il est recommandé de privilégier une monothérapie par lévodopa en cas de grossesse et d'éviter l'allaitement maternel**. Un suivi rapproché de la grossesse est recommandé.

LA GESTION DES COMPLICATIONS DU TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

Les différentes classes thérapeutiques exposent à des risques

d'effets secondaires, moteurs avec la lévodopa et comportementaux avec les agonistes dopaminergiques principalement. La gestion de ces complications peut être compliquée chez des sujets dont la maladie a débuté précocement. Il s'agit d'une population à risque de développer ces deux types de complications. Celles-ci sont réversibles au moins en partie à l'arrêt ou à la réduction du traitement.

Dans ce contexte, **l'attitude thérapeutique privilégiée**, pour traiter ou prévenir les complications motrices et non motrices des antiparkinsoniens, consiste à associer précocement une dose modérée d'agoniste dopaminergique avec de petites doses, d'emblée fractionnées, de lévodopa [25, 26].

PLACE DE LA STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE

La stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique a démontré son efficacité sur les fluctuations motrices, et permet d'améliorer les troubles du contrôle des impulsions [27, 28]. **Cette alternative thérapeutique doit être prise en considération chez des sujets jeunes confrontés à des complications motrices et/ou non motrices des antiparkinsoniens.**

- Les effets moteurs de la stimulation cérébrale profonde sont similaires chez des sujets présentant une forme monogénique de MP par mutation Parkin et une forme sans mutation identifiée. Quarante cinq cas sont rapportés dans la littérature, la pratique est certainement plus importante. Les sujets avaient en moyenne

Tableau 1 - Stimulation cérébrale profonde et mutation Parkin (PARK2).

	N	Age	Durée d'évolution	Score moteur UPDRS III preop (/108)	Score UPDRS III (/108) ou % amélioration dernier suivi	Réduction de dose équivalente L-dopa (mg/j)
Capecchi et al. <i>Mov Disord</i> 2004 [30]	1	42	20	45	7	66 %
Romito et al. <i>J Neurol</i> 2005 [34]	5	50	15	57	25	76 %
Lohmann et al. <i>Mov Disord</i> 2008 [32]	15	49	16	54	13	75 %
Moro et al. <i>Neurology</i> 2008 [33]	11	49	19	49,5	-42 %	ND
Angeli et al. <i>Mov Disord</i> 2013 [29]	8	49	25	55	-31 % STN -21 % GPi	ND
Kim et al. <i>J Clin Neurosci</i> 2014 [31]	4	49	21	50	25	75 %

UPDRS III : Unified Parkinson's Disease Rating Scale, partie III ; ND : non disponible.

49 ans, une durée d'évolution de l'ordre de 20 ans, un retentissement moteur important (Tab. 1). L'amélioration des scores moteurs après stimulation bilatérale des noyaux subthalamiques (n = 42 patients) ou stimulation bilatérale des noyaux globus pallidum (n = 3 patients) varie de 21 à 83 %, permettant une réduction du traitement dopaminergique. Aucune donnée sur la qualité de vie n'est rapportée dans cette population particulière [29-34].

- Le recours à la stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques a démontré également son intérêt chez des sujets parkinsoniens au stade des fluctuations motrices débütantes. L'étude *Earlystim* a permis de mettre en évidence une meilleure qualité de vie des personnes traitées par stimulation bilatérale des noyaux subthalamiques en début de fluctuations comparativement à un traitement médicamenteux optimisé [35].

CONCLUSION

Les sujets présentant une forme juvénile ou précoce de MP ont une très grande dopasensibilité.

Lorsque la gêne fonctionnelle est modérée, un traitement par IMAO-B est recommandé en première intention. Si la gêne motrice est plus importante, un traitement par agoniste dopaminergique est recommandé en première intention.

Les sujets jeunes sont à risque de développer précocement des complications motrices et non motrices des traitements anti-parkinsoniens. Le recours à la lévodopa ne doit pas être trop retardé en cas de complications motrices et/ou non motrices sous une forme fractionnée, en association avec des doses modérées d'agoniste dopaminergique pour prévenir le retentissement de la MP sur la qualité de vie.

Le recours à la stimulation cérébrale profonde doit être consi-

déré en cas de complications motrices et/ou non motrices malgré un traitement bien conduit.

La stratégie de prise en charge doit répondre à des exigences de qualité de vie et permettre aux patients de conserver leurs compétences psychosociales le plus longtemps possible. ■

Correspondance :

Dr Valérie Fraix
Unité Troubles du mouvement
Pôle Neurologie Psychiatrie
CHU de Grenoble
CS 10217
38043 Grenoble Cedex 9
E-mail : vfraix@chu-grenoble.fr

Mots-clés :

Maladie de Parkinson, Sujet jeune, Lévodopa, Agonistes dopaminergiques, Stimulation cérébrale profonde, Qualité de vie, Dépression, Apathie, Grossesse

► BIBLIOGRAPHIE

1. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014 ; 29 : 1583-90.
2. Pinter B, Diem-Zangerl A, Wenning GK et al. Mortality in Parkinson's disease: a 38-year follow-up study. *Mov Disord* 2014 ; 30 : 266-9.
3. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R et al. Young-onset Parkinson's disease revisited. Clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord* 1998 ; 13 : 885-94.
4. Johnson S, Davis M, Kaltenboeck A et al. Early retirement and income loss in patients with early and advanced Parkinson's disease. *Appl Health Econ Health Policy* 2011 ; 9 : 367-76.
5. Haute Autorité de Santé. Syndrome parkinsoniens dégénératifs ou secondaires non réversibles. 2007.
6. [Parkinson's disease: diagnostic and therapeutic criteria. Consensus conference proceedings. Paris, France, 3 March 2000]. *Rev Neurol (Paris)* 2000 ; 156 (Suppl 2 Pt 2) : 7-294.
7. Quiroga-Varela A, Walters JR, Brazhnik E et al. What basal ganglia changes underlie the parkinsonian state? The significance of neuronal oscillatory activity. *Neurobiol Dis* 2013 ; 58 : 242-8.
8. Grosset D, Taurah L, Burn DJ et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 ; 78 : 465-9.
9. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002 ; 59 : 1937-43.
10. Olanow CW, Rascol O, Hauser R et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1268-78.
11. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010 ; 68 : 18-27.
12. Talati R, Baker WL, Patel AA et al. Adding a dopamine agonist to preexisting levodopa therapy vs. levodopa therapy alone in advanced Parkinson's disease: a meta analysis. *Int J Clin Pract* 2009 ; 63 : 613-23.
13. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1484-91.
14. Weintraub D, Koester J, Potenza MN et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010 ; 67 : 589-95.
15. Schapira AH, McDermott MP, Barone P et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol* 2013 ; 12 : 747-55.
16. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003 ; 54 : 93-101.
17. Fahn S. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? *J Neurol* 2005 ; 252 (Suppl 4) : iv37-iv42.
18. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014, Nov 2014, epub ahead of print.
19. Kasten M, Kertelge L, Tadic V et al. Depression and quality of life in monogenic compared to idiopathic, early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012 ; 27 : 754-9.
20. Kriape MD, Wickremaratchi MM, Wyatt-Haines E et al. Quality of life in young- compared with late-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011 ; 26 : 2011-8.
21. Thobois S, Ardouin C, Lhommee E et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* 2010 ; 133 (Pt 4) : 1111-27.
22. Thobois S, Lhommee E, Klinger H et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain* 2013 ; 136 (Pt 5) : 1568-77.
23. Kranick SM, Mowry EM, Colcher A et al. Movement disorders and pregnancy: a review of the literature. *Mov Disord* 2010 ; 25 : 665-71.
24. Rubin SM. Parkinson's disease in women. *Dis Mon* 2007 ; 53 : 206-13.
25. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2014 ; 311 : 1670-83.
26. Lang AE. When and how should treatment be started in Parkinson disease? *Neurology*. 2009 ; 72 (7 Suppl) : S39-43.
27. Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol* 2012 ; 11 : 429-42.
28. Lhommee E, Klinger H, Thobois S et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain* 2012 ; 135 (Pt 5) : 1463-77.
29. Angeli A, Mencacci NE, Duran R et al. Genotype and phenotype in Parkinson's disease: lessons in heterogeneity from deep brain stimulation. *Mov Disord* 2013 ; 28 : 1370-5.
30. Capecchi M, Passamonti L, Annesi F et al. Chronic bilateral subthalamic deep brain stimulation in a patient with homozygous deletion in the parkin gene. *Mov Disord* 2004 ; 19 : 1450-2.
31. Kim HJ, Yun JY, Kim YE et al. Parkin mutation and deep brain stimulation outcome. *J Clin Neurosci* 2014 ; 21 : 107-10.
32. Lohmann E, Welter ML, Fraix V et al. Are parkin patients particularly suited for deep-brain stimulation? *Mov Disord* 2008 ; 23 : 740-3.
33. Moro E, Volkmann J, Konig IR et al. Bilateral subthalamic stimulation in Parkin and PINK1 parkinsonism. *Neurology* 2008 ; 70 : 1186-91.
34. Romito LM, Contarino MF, Ghezzi D et al. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus is efficacious in Parkin disease. *J Neurol* 2005 ; 252 : 208-11.
35. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 610-22.

Parkinson à début juvénile

L'évolution des connaissances génétiques a permis de reconnaître des formes mendéliennes de la maladie de Parkinson (MP) définies par un syndrome akinéto-rigide, un tremblement de repos débutant le plus souvent d'une manière asymétrique et par l'amélioration des symptômes sous dopa-thérapie. Ces formes ne concernent qu'une minorité de patients atteints de maladie de Parkinson. La fréquence des formes familiales augmente lorsque l'âge de début diminue, particulièrement pour les formes juvéniles (début avant 20 ans).

Dr Ebba LOHMMAN, Dr Alexandra DÜRR, Pr Alexis BRICE – INSERM U289, Département de Génétique, Cytogénétique et Embryologie et Fédération de Neurologie – Hôpital de la Pitié-Salpêtrière – 47, boulevard de l'Hôpital – 75651 PARIS cedex 13 – France

Plusieurs études ont été consacrées aux formes à début précoce de maladie de Parkinson qui se manifestent avant l'âge de 40 ans¹. Les auteurs japonais ont été les premiers à individualiser, il y a plus de 40 ans des formes familiales autosomiques récessives de syndrome parkinsonien juvénile². Les principales caractéristiques de ce syndrome ont été décrites par Ishikawa et Tsuji³. L'âge moyen de début est de 28 ans (de 9 à 43 ans) et la maladie atteint plus souvent les femmes. La triade bradykinésie, rigidité et tremblements est presque constamment retrouvée. Le handicap fonctionnel est peu sévère et l'évolution est lente pouvant se faire sur une période de 30-40 ans. Des réflexes vifs ou un début par une dystonie sont fréquents. La sensibilité à la L-DOPA est excellente. A ce jour, quatre formes de la maladie à début précoce sont connues (PARK2, 4, 6, 7, tableau 1). Le gène de la Parkine⁴ (12 exons, 1,5 millions de paires de bases), localisé sur le bras long du chromosome 6, code pour une protéine de 465 acides aminés et est responsable d'une forme familiale de maladie de Parkinson à début précoce, transmise selon le mode autosomique récessif. Il code une protéine E3 ubiquitine ligase impliquée dans le système ubiquitine-protéasome. Les porteurs de mutations de ce gène sont retrouvés sur les cinq continents ainsi que la grande variété des mutations (réarrangements d'exons ou mutations ponctuelles) qui

l'affectent^{5,6}. Ce gène est impliqué dans près de 50% des formes autosomiques récessives et dans près de 15% des cas isolés avec un début avant l'âge de 45 ans⁷. Dans certaines familles, une hérédité autosomique dominante ou une pseudo-dominance ont été suggérées⁸. La diversité des mutations du gène Parkine rend le diagnostic moléculaire complexe et nécessite l'utilisation de plusieurs techniques qui limitent son application en routine. Les patients porteurs de mutations du gène de la Parkine ne présentent pas un signe spécifique qui les distinguerait des autres formes de début jeune. L'évolution de la maladie dans des cas Parkine est plus lente que dans la maladie de Parkinson idiopathique. Plusieurs observations anatomiques post-mortem ont montré la perte massive des neurones dopaminergiques de la substantia nigra mais sans corps de Lewy⁹. La Parkine est exprimée d'une façon ubiquitaire dans le cerveau chez le sujet sain, principalement dans le cytoplasme des neurones. L'hypothèse la mieux étayée postule que la perte de fonction de la Parkine chez les patients avec mutation du gène produit l'accumulation de protéines substrats destinées à être ubiquitinylées et dégradées, certaines sous forme glycosylée d' α -synucléine, retrouvée au niveau des corps de Lewy. Deux autres loci responsables de formes autosomiques récessives à début précoce, PARK6 et PARK7, ont été identifiés : gènes Pink1 et DJ-1¹⁰⁻¹³.

La fréquence relative des mutations du gène DJ-1 parmi les formes autosomiques récessives à début précoce semble faible, de l'ordre de 1%¹⁴. L'implication du gène DJ-1 paraît restreinte aux formes juvéniles de la maladie de Parkinson, aucune mutation n'ayant été identifiée parmi une série de 190 cas idiopathiques autopsiés¹⁵. Une délétion et une mutation ponctuelle (Leu166Pro) de ce gène ont été identifiées dans une famille hollandaise et une famille italienne, respectivement¹⁰. Par la suite, une autre mutation faux-sens (Met26Ile) a été identifiée à l'état homozygote chez un patient d'origine juive ashkénaze¹⁵ avec un début juvénile de la maladie mais sans histoire familiale connue. Le phénotype clinique de ces patients est classique des formes de maladie de Parkinson à début juvénile, avec une évolution lente de la maladie et une très bonne réponse à la L-Dopa, proche du phénotype observé chez les patients porteurs de mutations de la Parkine. Aucune donnée neuropathologique n'est actuellement disponible et le rôle du gène DJ-1 n'est pas identifié à ce jour. Le locus PARK 6 sur le chromosome 1 (1p35-p36) fut mis en évidence dans une grande famille sicilienne avec une transmission autosomique récessive¹². L'âge de début varie de 32 à 48 ans et le phénotype est tout à fait compatible avec celui d'un syndrome parkinsonien juvénile. Le tableau clinique des familles atteintes montre une bonne réactivité à la L-dopa et une

Tableau 1 : Loci impliqués dans les formes familiales monogéniques de maladie de Parkinson

	Locus	Gène	Transmission	Age moyen de début	Présence de corps de Lewy
PARK1/ PARK4	4q21-22	α -synucléine	AD	≈ 45 [20-85]	+
PARK2	6q25-27	Parkine	AR	≈ 30 [7-72]	- (*)
PARK3	2p13		AD	59 [37-89]	+
PARK5	4p14	UCH-L1 ^(**)	AD	50	ND
PARK6	1p35-36		AR	≈ 40 [30-68]	ND
PARK7	1p36	DJ-1	AR	≈ 33 [27-40]	ND
PARK8	12p11.2-q13.1		AD	51	-
PARK9 ^(***)	1p36		AR	Juvénile	ND
PARK10	1p32			≈ 65	ND
PARK11	2p36		AR	≈ 62	ND
	2q22-q23	Nurr-1	AD	≈ 54 [45-67]	ND

AD : transmission autosomique dominante ; AR : transmission autosomique récessive ;

ND : non déterminé

(*) A l'exception d'un cas

(**) Ubiquitin carboxyterminal hydrolase L1 gene

(***) Bien que classé dans les formes mendéliennes, le locus PARK9 est en fait lié au syndrome de Kufor-Rakeb, une pathologie cliniquement proche de la maladie de Parkinson mais qui présente néanmoins de nombreux signes additionnels distincts²⁴ [Hampshire et al., 2001].

progression lente de la maladie. En revanche, le début par une dystonie n'est pas retrouvé. La fréquence du locus PARK6 parmi l'ensemble des formes de maladie de Parkinson est évaluée à 12% [8/28*40% de familles sans mutations de la Parkine], ce chiffre étant cependant biaisé en raison du petit nombre de familles étudiées et de la possibilité de faux-positifs pour les études de liaisons génétiques réalisées dans des familles non informatives. Des études de liaison génétique réalisées dans une famille avec syndrome parkinsonien de transmission autosomique dominante ont permis de cartographier un autre locus, PARK4, sur le chromosome 4¹⁶, qui s'est révélé être le même que PARK1 dont le gène, l' α -synucléine, a été le premier reconnu comme étant responsable d'une forme de maladie de Parkinson transmise selon un mode autosomique dominant (trois mutations ponctuelles faux-sens identifiées : Ala53Thr, Ala30Pro et Glu46Lys)^{17,18,19}. Le phénotype clinique des sujets atteints dans les familles liées aux mutations est compatible avec la maladie de Parkinson idiopathique, bien que l'âge de début soit plus précoce (45 ans), la progression plus rapide et que des signes cliniques atypiques soient notés²⁰. Les rares données neuropathologiques disponibles ont retrouvé la présence de corps de Lewy²⁰ mais aussi de lésions atypiques²¹. Récemment, des duplications

et triplications de l' α -synucléine^{22,23} ont été décrites dans 3 familles différentes, la sévérité du phénotype et l'âge de début étant liés au nombre de copies supplémentaires du gène. La famille portant quatre copies du gène (triplication hétérozygote) présentait un phénotype proche de celui de la démence avec Corps de Lewy, alors que les familles portant trois copies du gène α -synucléine (duplication hétérozygote) présentaient une maladie de Parkinson indistinguishable de la forme idiopathique.

En conclusion, les formes monogéniques de maladie de Parkinson se caractérisent par leur grande hétérogénéité génétique et d'autres gènes sont certainement impliqués. L'identification des gènes a fourni des informations en terme de phénotype, de fréquence et de mécanismes impliqués dans la neurodégénérescence. Des facteurs de susceptibilité génétiques sont probablement impliqués dans la majorité des cas de maladie de Parkinson mais leur nature reste encore inconnue.

Références

- Schrag A et al. (1998). Young onset Parkinson's disease revisited. Clinical features, natural history, and mortality. *Mov. Disord.* 13: 885-94.
- Ota Y et al (1958). Familial paralysis agitans juvenilis. A clinical, anatomical and genetic study. *Folia Psychiat Neurol Japonica.* 12: 112-21.
- Ishikawa A and Tsuji S (1996). Clinical analysis of 17 patients in 12 Japanese families with autosomal-recessive type juvenile parkinsonism. *Neurology* 47: 160-6.

- Kitada T et al (1998). Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 392: 605-8.
- Tassin J et al (1998). Chromosome 6-linked autosomal recessive early-onset Parkinsonism: linkage in European and Algerian families, extension of the clinical spectrum, and evidence of a small homozygous deletion in one family. The French Parkinson's Disease Genetics Study Group, and the European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. *Am.J.Hum.Genet.* 63: 88-94.
- Jones AC et al (1998). Autosomal recessive juvenile parkinsonism maps to 6q25.2-q27 in four ethnic groups: detailed genetic mapping of the linked region. *Am.J.Hum.Genet.* 63: 80-7.
- Lücking CB et al (2000). Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *French Parkinson's Disease Genetics Study Group. N.Engl.J.Med.* 342: 1560-7.
- Lücking CB et al (2001). Pseudo-dominant inheritance and exon 2 triplication in a family with parkin gene mutations. *Neurology* 57: 924-7.
- van de Warrenburg BP et al (2001). Clinical and pathologic abnormalities in a family with parkinsonism and parkin gene mutations. *Neurology* 56: 555-7.
- Bonifati V et al (2003). Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 299: 256-9.
- Valente EM et al (2004). Hereditary Early-Onset Parkinson's Disease Caused by Mutations in PINK1. *Science* (in press).
- Valente EM et al (2001). Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on human chromosome 1p35-p36. *Am.J.Hum.Genet.* 68: 895-900.
- van Duijn CM et al (2001). Park7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36. *Am.J.Hum.Genet.* 69: 629-34.
- Ibanez et al (2003). Screening for DJ-1 mutations in a large series of families with early onset-autosomal recessive parkinsonism. *Neurology* 61: 1429-31.
- Abou-Sleiman PM et al (2003). The role of pathogenic DJ-1 mutations in Parkinson's disease. *Ann.Neurol.* 54: 283-6.
- Farrer M et al. (1999). A chromosome 4p haplotype segregating with Parkinson's disease and postural tremor. *Hum.Mol.Genet.* 8: 81-5.
- Polymeropoulos MH et al (1997). Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276: 2045-7.
- Kruger R et al (1998). Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat.Genet.* 18: 106-8.
- Zarranz JJ et al. (2004). The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann.Neurol.* 55: 164-73.
- Golbe LI et al (1996). Clinical genetic analysis of Parkinson's disease in the Contursi kindred. *Ann.Neurol.* 40: 767-75.
- Spira PJ et al (2001). Clinical and pathological features of a Parkinsonian syndrome in a family with an Ala53Thr alpha-synuclein mutation. *Ann.Neurol.* 49: 313-9.
- Singleton AB et al (2003). Alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 302: 841.
- Ibáñez P et al (2004). Alpha-synuclein gene duplication is responsible for familial Parkinson's disease *The Lancet* (in press).
- Hampshire et al (2001). Kufor-Rakeb syndrome, pallido-pyramidal degeneration with supranuclear upgaze paresis and dementia, maps to 1p36. *J.Med.Genet.* 38: 680-2.

