

## CHAPITRE 4. ASPECTS CLINIQUES ET GÉNÉTIQUES DE LA MALADIE DE PARKINSON

Pascale Ribaiï

*in Jean-Émile Vanderheyden et al., Traiter le Parkinson*

De Boeck Supérieur | « Questions de personne »

2010 | pages 79 à 84

ISBN 9782804162597

Article disponible en ligne à l'adresse :

-----  
<https://www.cairn.info/traiter-le-parkinson--9782804162597-page-79.htm>  
-----

Pour citer cet article :

-----  
Pascale Ribaiï, « Chapitre 4. Aspects cliniques et génétiques de la maladie de Parkinson », *in* Jean-Émile Vanderheyden *et al.*, *Traiter le Parkinson*, De Boeck Supérieur « Questions de personne », 2010 (2<sup>e</sup> éd.), p. 79-84.  
DOI 10.3917/dbu.vande.2004.01.0079  
-----

Distribution électronique Cairn.info pour De Boeck Supérieur.

© De Boeck Supérieur. Tous droits réservés pour tous pays.

La reproduction ou représentation de cet article, notamment par photocopie, n'est autorisée que dans les limites des conditions générales d'utilisation du site ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Toute autre reproduction ou représentation, en tout ou partie, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit, est interdite sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, en dehors des cas prévus par la législation en vigueur en France. Il est précisé que son stockage dans une base de données est également interdit.

# Chapitre 4

## Aspects cliniques et génétiques de la maladie de Parkinson

Dr Pascale Ribai

### 1 Présentation clinique de la maladie de Parkinson

*Aucun ou très peu de signes cliniques permettent de différencier les formes génétiques des formes non génétiques de la maladie de Parkinson.*

La maladie de Parkinson est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Environ 13 personnes/100 000 souffrent de cette maladie dans le monde, les hommes étant un peu plus représentés que les femmes. Le risque de développer la maladie de Parkinson augmente avec l'âge : une personne de 55 ans a un risque de 1 % de la développer, ce risque augmentant à plus de 3 % à 75 ans. L'âge de début de la maladie est variable, mais se situe classiquement après 50 ans. Cependant, des cas juvéniles (âge de début avant 20 ans) ou précoces (avant 50 ans) sont connus.

Les critères de diagnostic de la maladie de Parkinson sont : un tremblement de repos de faible fréquence (3-6 Hz), une bradykinésie, une rigidité et une bonne réponse initiale à la L-Dopa. Ces symptômes résultent du dysfonctionnement puis de la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire et du locus coeruleus, avec formation d'inclusions nommées corps de Lewy dans ces neurones. Avec ces critères, le diagnostic de maladie de Parkinson peut être posé chez plus de 90 % des patients, mais ces critères ne concernent que les signes

moteurs de la maladie. La présence isolée de ceux-ci ne permet pas d'exclure d'autres diagnostics tels que dystonie dopa-sensible, maladie de Huntington juvénile, atrophie multisystématisée, maladie à corps de Lewy. Il est donc important de ne pas négliger les symptômes non moteurs de la maladie, tels que les troubles du sommeil paradoxal, la constipation opiniâtre, les troubles sensitifs, etc., qui peuvent précéder de dizaines d'années l'apparition des signes moteurs cités ci-dessus, qui eux, n'apparaissent que lorsque plus de 50 % des neurones dopaminergiques sont perdus. L'évolution de la maladie et le suivi du patient sont donc des éléments importants pour la confirmation du diagnostic, afin d'exclure l'apparition de signes précoces atypiques tels que des troubles sphinctériens, une dystonie, des troubles cognitifs, etc. Une seule consultation ne suffit donc pas à établir le diagnostic de maladie de Parkinson.

Des traitements symptomatiques efficaces de la maladie existent, mais malheureusement leur efficacité est limitée dans le temps en raison de multiples effets secondaires.

## 2 Causes génétiques de la maladie de Parkinson

*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, sont analysés en routine.*

La plupart des patients souffrant d'une maladie de Parkinson présentent une forme tardive (après 50 ans) non familiale (sporadique) de la maladie, mais il existe des familles avec une transmission héréditaire de la maladie. Celle-ci peut-être autosomique dominante (figure 4.1) ou récessive (figure 4.2). 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).

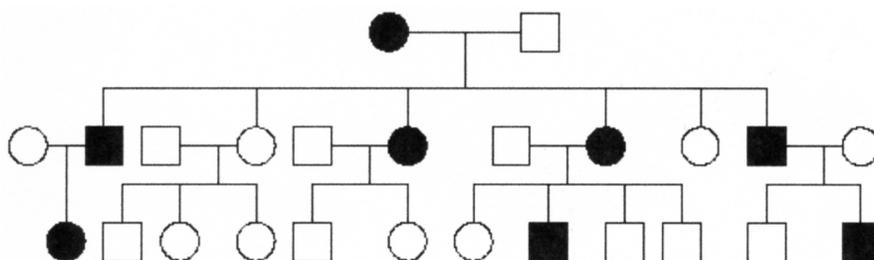


Figure 4.1 Arbre généalogique d'une famille avec une maladie transmise selon le mode autosomique dominant

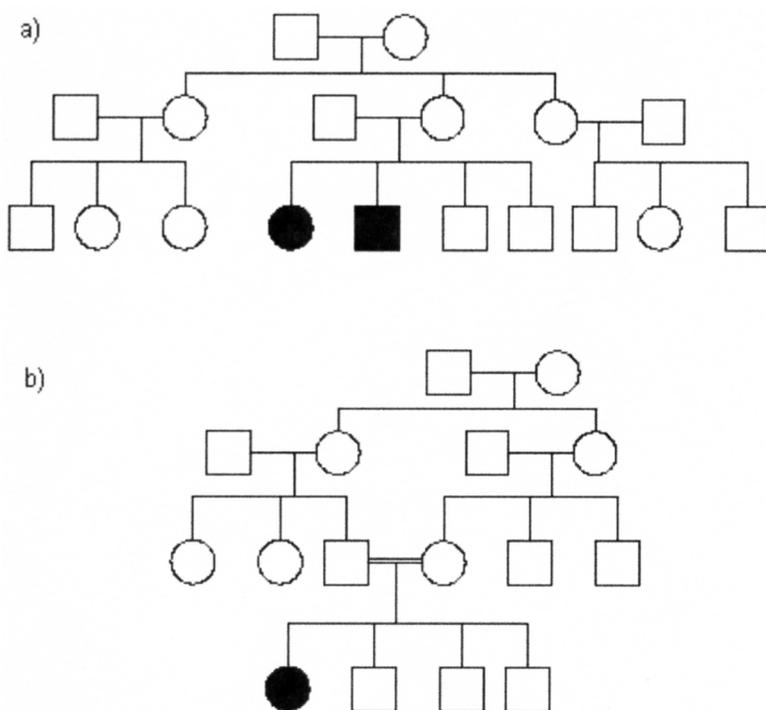


Figure 4.2 Arbre généalogique de 2 familles avec une maladie transmise selon le mode autosomique récessif

Actuellement 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 une mutation hétérozygote dans le gène de la glucocérébrosidase (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. La maladie de Gaucher est subdivisée en cinq types, selon l'âge de début et la prédominance des organes atteints. Les autres facteurs de susceptibilité pour le développement de la maladie de Parkinson sont des polymorphismes ou des mutations dans les gènes HTRA2, LRRK2, NR4A2, NDUFV2, ADH3, FGF20, MAPT, SNCA et SNCAIP.

La maladie de Parkinson présente chez les patients sporadiques avec début tardif peut également être due à une cause génétique. Aucun ou très peu de signes cliniques permettent de différencier les formes génétiques des formes non génétiques (idiopathiques) de la maladie de Parkinson. Cette différence est pourtant importante à faire car le choix du traitement, le conseil génétique familial, la possibilité de diagnostic pré-symptomatique ou prénatal en dépendent.

Actuellement, cinq gènes de maladie de Parkinson transmise selon le mode autosomique dominant ont été identifiés. Il s'agit des gènes **PARK1** et **PARK4** codant pour l'alpha-synucléine sur le chromosome 4q, **PARK5** codant pour la protéine UCHL-1 sur le chromosome 4p, **PARK8** codant pour la dardarine sur le chromosome 12p, **PARK11** correspondant au gène GIGYF2 sur le chromosome 2q37 et **PARK13** correspondant au gène HTRA2 sur le chromosome 2p12.

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 cinq gènes correspondent à environ 10% seulement des formes dominantes de maladie de Parkinson dans la population française, avec la forme **PARK8** comptant pour environ 7%. Dans la population du Nord de l'Afrique, ce pourcentage s'élève à 40% des formes dominantes de maladie de Parkinson.

Aucun signe clinique ne permet de distinguer ces différentes formes génétiques, ou les formes dominantes des formes idiopathiques. 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. De même, 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, souvent âge dépendant. Ce qui signifie qu'un individu porteur d'une mutation peut ne pas exprimer la maladie, mais peut tout à fait la transmettre.

*Le fait qu'une maladie de Parkinson soit due à une anomalie génétique n'entraîne pas toujours un début précoce de la maladie.*

Plusieurs gènes sont connus actuellement pour les formes récessives de maladie de Parkinson, le gène **PARK2** codant pour la protéine nommée parkine sur le chromosome 6q, le gène **PARK6** codant pour la protéine Pink-1 sur le chromosome 1p35, **PARK7** codant pour la protéine DJ1 sur le chromosome 1p36, **PARK9** correspondant au gène ATP13A2 sur le chromosome 1p36 (Kufor-Rakeb syndrome), **PARK14** correspondant au gène PLA2G6 sur le chromosome 22q13 et **PARK15** correspondant au gène FBXO7 sur le chromosome 22q12.

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. 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.

Il reste encore environ 55 % des patients et des familles qui ne correspondent à aucun des gènes connus de maladie de Parkinson récessive et 90 % des patients avec des formes dominantes ne correspondent pas aux gènes connus. Il est probable que d'autres causes monogéniques (dominantes, récessives et liées au sexe) existent (loci PARK3, 10, 12, 16 connus mais gènes non encore identifiés), même si l'on sait que la maladie de Parkinson résulte en fait de l'interaction de plusieurs causes génétiques (digénisme, facteurs de susceptibilité) avec des facteurs non génétiques, tels que des facteurs environnementaux (intoxication aux métaux lourds, aux organophosphorés, etc.) ou métaboliques (mitochondrial, inflammatoire).

### 3 Attitude pratique en clinique quotidienne

Quand et quelles analyses génétiques peut-on demander et obtenir face à un patient présentant une maladie de Parkinson ?

#### 3.1 Début de la maladie avant 50 ans

- Patient sporadique : PARK2, PARK6, PARK7, PARK8. PARK9 ne se teste 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 (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.

Les femmes sont représentées par des ronds, les hommes par des carrés. Les personnes atteintes sont représentées par des figures noires, les non atteints par des figures blanches. Le double trait représente un mariage entre deux apparentés, ici des cousins germains.