



© Vanderbilt University Medical Center

En ce 11 avril 2018, journée mondiale de la maladie de Parkinson, je vous présente un cas clinique hors-norme en rapport avec cette affection neurodégénérative caractérisée par un déficit en dopamine, neurotransmetteur impliqué dans le contrôle des mouvements. Ce cas est exceptionnel en ce sens qu'il touche un très jeune enfant.

En effet, la maladie de Parkinson survient généralement entre 58 et 62 ans. Elle affecte environ 2 % des plus de 65 ans avec une légère prédominance masculine. La survenue de cette affection avant 40 ans est rare. La maladie peut parfois apparaître avant l'âge de 20 ans. Ces formes, dites juvéniles, sont le plus souvent associées à une mutation sur le gène responsable de la synthèse d'une protéine appelée parkine. Environ la moitié des individus qui présentent une forme familiale de la maladie de Parkinson avant 45 ans sont porteurs d'une mutation du gène de la parkine. Ce même gène peut également être muté dans les formes sporadiques (non héréditaires) de la maladie de Parkinson à début précoce.

Gène PINK1

Un second gène, baptisé PINK1*, est impliqué dans certaines formes de maladie de Parkinson survenant précocement. Il est muté dans environ 4 à 5 % des formes familiales et intervient dans 1 à 2 % des formes sporadiques de maladie à début précoce.

En février 2017, des généticiens saoudiens et allemands ont décrit [dans la revue *Pediatric Neurology*](#) le cas d'un enfant pakistanais, né d'un mariage consanguin entre cousins germains, qui a développé la maladie de Parkinson à partir de l'âge de 5 ans. Il s'agit du plus jeune patient présentant cette pathologie associée à une mutation du gène PINK1.

Chez cet enfant, la maladie se manifestait par un tremblement de repos bilatéral et par un trouble de l'élocution. Il gardait ses deux mains dans une position inhabituelle, maintenant les poings fermés. Il ne pouvait les ouvrir sur commande. Il présentait par ailleurs une démarche chancelante, responsable de chutes fréquentes. Il a par la suite développé des contractions prolongées et involontaires des muscles des membres supérieurs (dystonie). Cet enfant restait alité la majorité du temps. Un traitement par lévodopa entraîna une amélioration significative des symptômes.

Le séquençage ADN de l'enfant révéla la présence d'une mutation du gène PINK1. Une analyse du génome de tous les membres de sa famille fut entreprise. Il confirma que les deux parents étaient porteurs de la même mutation que celle de leur enfant.

Très rares cas avant 15 ans

On compte dans la littérature de très rares cas d'enfants âgés de moins de 15 ans souffrant d'une maladie de Parkinson associée à une mutation du gène PINK1. En 2006, des médecins et chercheurs français ont décrit 5 cas chez de jeunes patients d'origine saoudienne, en l'occurrence une fillette dont les premiers symptômes étaient apparus à l'âge de 9 ans, deux filles de 14 ans et deux garçons de 13 ans. Dans cette grande famille, dont deux membres étaient décédés à l'âge de 20 ans de la maladie de Parkinson, l'âge moyen de survenue de cette affection était de 13 ans.

En 2008, des neurologues japonais ont fait état d'une maladie de Parkinson ayant débuté chez un enfant de 10 ans d'origine grecque. Enfin, en 2009, des généticiens français ont décrit le cas de deux garçons de 11 et 15 ans issus de mariages consanguins, entre cousins du second degré, dans une famille soudanaise.

Marc Gozlan (Suivez-moi [sur Twitter](#))

* PINK1 ou PTEN-Induced putative Kinase 1, gène situé dans le locus PARK6 localisé sur le chromosome 1 (1p36.12). Il code pour une sérine/thréonine protéine kinase présente dans les mitochondries. On pense que son rôle est de protéger les cellules d'une dysfonction mitochondriale induite par le stress oxydant. Les mutations de PINK1 sont principalement des mutations ponctuelles non-sens et faux-sens et de rares délétions. PINK1 agit en amont de la parkine dans la voie de dégradation des mitochondries endommagées. Chez l'enfant dont je relate le cas clinique, le séquençage de l'exome entier révéla la présence d'une mutation homozygote non-sens du gène PINK1. Les parents étaient porteurs hétérozygotes.

Pour en savoir plus :

Al-Rumayyan A, Klein C, Alfadhel M. [Early-Onset Parkinsonism: Case Report and Review of the Literature](#). *Pediatr Neurol*. 2017 Feb;67:102-106.e1. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.005

[PINK1 Type of Young-Onset Parkinson Disease](#). GeneReviews® [Internet].

Mutezab E, Chartier-Harlinab MC, Destée A. [Génétique de la maladie de Parkinson](#). *Pratique Neurologique*. 2013 Feb;4(1):3-10. doi: 10.1016/j.praneu.2012.12.002

Cazeneuve C, San C, Ibrahim SA, et al. [A new complex homozygous large rearrangement of the PINK1 gene in a Sudanese family with early onset Parkinson's disease](#). *Neurogenetics*. 2009;10:265-270. doi: 10.1007/s10048-009-0174-4

Kumazawa R, Tomiyama H, Li Y, et al. [Mutation analysis of the PINK1 gene in 391 patients with Parkinson disease](#). *Arch Neurol*. 2008;65:802-808. doi: 10.1001/archneur.65.6.802

Leutenegger AL, Salih MA, Ibanez P, et al. [Juvenile-onset Parkinsonism as a result of the first mutation in the adenosine triphosphate orientation domain of PINK1](#). *Arch Neurol*. 2006; 63:1257-1261. doi:10.1001/archneur.63.9.1257

Valente EM, Salvi S, Ialongo T, Marongiu R, Elia AE, Caputo V, Romito L, Albanese A, Dallapiccola B, Bentivoglio AR. [PINK1 mutations are associated with sporadic early-onset parkinsonism](#). *Ann Neurol*. 2004 Sep;56(3):336-41. doi: 10.1002/ana.20256

Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, Ali Z, Del Turco D, Bentivoglio AR, Healy DG, Albanese A, Nussbaum R, González-Maldonado R, Deller T, Salvi S, Cortelli P, Gilks WP, Latchman DS, Harvey RJ, Dallapiccola B, Auburger G, Wood NW. [Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1](#). *Science*. 2004 May 21;304(5674):1158-60. doi: 10.1126/science.1096284

Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, Harhangi BS, Meco G, Denèfle P, Wood NW, Agid Y, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group; European Consortium on Genetic