

Paris, le 25 mai 2000

## Maladie de Parkinson

### Les mutations du gène *Parkin* définissent une nouvelle forme de la maladie, à début précoce mais de meilleur pronostic

La maladie de Parkinson touche 1 à 2 % de la population de plus de 65 ans, soit plus de 100 000 patients en France. C'est une affection hétérogène aux origines mal connues. Si la maladie débute généralement tard, à un âge moyen de 60 ans, environ 10 % des cas se déclarent avant 45 ans. En 1998, un gène responsable de ces formes précoces (familiales ou sporadiques), le gène *Parkin*, était identifié au Japon. Mais, alors qu'on croyait son rôle limité, les mutations de ce gène se révèlent bien plus fréquentes que prévu. En étudiant le génome de plus de 170 patients atteints de formes précoces de Parkinson, dans divers pays d'Europe, l'équipe Inserm d'Alexis Brice (unité 289, Paris) montre que les mutations du gène *Parkin* sont responsables de près de la moitié des formes familiales précoces. Chez les patients porteurs de mutations du gène *Parkin*, la maladie évolue plus lentement et répond mieux au traitement à la L-Dopa que dans la forme classique. Les lésions des neurones diffèrent de celles observées dans la forme classique.

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative sévère qui affecte la motricité. Les principaux signes cliniques sont une raideur, un ralentissement des mouvements et un tremblement dit «de repos». Les malades subissent une perte massive des neurones qui produisent la dopamine, essentiellement situés dans une structure cérébrale nommée «substance noire».

Entre 10 à 30 % des formes de Parkinson sont familiales, et seules un petit nombre d'entre elles sont dues à l'altération d'un seul gène. La génétique de ces formes familiales est complexe. Dans certaines formes, dites «dominantes» (il suffit qu'une copie du gène responsable soit atteinte pour entraîner la maladie), au moins 4 gènes ont été mis en cause. Dans les formes récessives<sup>1</sup>, à début précoce, un seul gène est actuellement connu : le gène *Parkin*, localisé sur le chromosome 6. On a longtemps cru ses effets limités, mais plusieurs études récentes ont suggéré, au contraire, que son importance était mésestimée.

D'où la vaste étude européenne lancée par l'équipe d'Alexis Brice (Unité Inserm 289 «mécanismes et conséquences de la mort neuronale», dirigée par Yves Agid), en collaboration avec de nombreux pays (Italie, Grande-Bretagne, Pays-Bas, Allemagne...). Cette étude a permis de recruter 73 familles présentant au moins 2 cas de Parkinson dans une même génération, dont l'un au moins débutait avant 45 ans (les parents des patients

---

<sup>1</sup> Une maladie héréditaire à transmission récessive ne se déclare que lorsque les deux copies du gène responsable, sur les deux chromosomes d'une même paire, sont atteintes.

n'étant pas atteints, ce qui est un signe de forme récessive), ainsi que 100 malades isolés atteints de Parkinson avant 45 ans.

Les mutations du gène *Parkin* ont été recherchées, chez ces familles et ces patients, par une technique sophistiquée : la PCR multiplex semi-quantitative qui permet de détecter les réarrangements génétiques (perte ou multiplication de fragments de gènes). Chez de nombreux patients, quand aucun réarrangement n'était détecté, des mutations ponctuelles (affectant une seule base de l'ADN) ont été recherchées par séquençage de l'ADN.

Résultats : dans les familles à transmission récessive, 49 % présentent des mutations du gène *Parkin*. Chez les malades isolés atteints de forme à début précoce, la fréquence de ces mutations varie énormément selon l'âge d'apparition de la maladie : si elle se déclare avant l'âge de 20 ans, 77 % des patients portent ces mutations ; si elle débute entre 21 et 30 ans, ce pourcentage n'est que de 26 % ; et si elle débute entre 31 et 45 ans, il chute à 3 %. Au total, 19 formes différentes de réarrangements de ce gène ont été détectées chez l'ensemble des malades, et 16 formes de mutations ponctuelles.

Cliniquement, rien ne distingue les malades porteurs de mutations du gène *Parkin* de ceux atteints d'autres formes à début précoce ou de la forme «classique» (à début tardif) de la maladie. La seule différence avec la forme classique (hormis l'âge plus précoce de début de la maladie) porte sur l'évolution de la maladie, plus favorable chez les porteurs de ces mutations. En effet, la maladie évolue, en moyenne, 4 fois plus lentement chez ces derniers. En outre, les porteurs de mutations répondent mieux au traitement classique à la L-Dopa.

Dernier point important : les mutations du gène *Parkin* provoquent des lésions anatomiques très différentes de celles qu'on observe dans la forme habituelle de Parkinson. Dans les neurones de la « substance noire » du cerveau des porteurs de mutations, on ne trouve pas de «corps de Lewy», ces petits amas de protéines et de neurofilaments qui signent la maladie classique.

Les prochaines étapes consisteront à rechercher la fonction de la protéine *Parkin*, susceptible de fournir une nouvelle cible thérapeutique, et de comprendre dans quelle voie métabolique elle s'insère.

## > Pour en savoir plus

### • Source

#### ***Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene***

Christoph B. Lücking (1), Alexandra Dürr (1), Vincenzo Bonifati (2), Jenny Vaughan (3), Giuseppe de Michele (4), Thomas Gasser (5), Biswadjet Harhangi (6), Giuseppe Meco (2), Patrice Denèfle (7), Nicholas Wood (3), Yves Agid (1) and Alexis Brice (1).

(1) Inserm U 289, Hôpital de la Salpêtrière, Paris. (2) Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università «La Sapienza», Rome. (3) Institute of Neurology, Queen Square, London. (4) Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università Federico II, Naples. (5) Neurologische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich. (6) Erasmus University Medical School, Rotterdam, The Netherlands. (7) Evry Genomics Center, Aventis Pharma France, Evry.

**New England Journal of Medicine, 25 may 2000, vol 342, n°21, pp 1 560-1567.**

*Ce travail a été réalisé avec l'aide de l'European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease et du Groupe français d'étude génétique de la maladie de Parkinson. Il a reçu le soutien financier de l'AP-HP (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris), de l'Association France Parkinson, du Ministère Italien de la Science et de la Technologie, de la Parkinson's Disease Society, du Doris Hillier Award, du programme Biomed 2 de la Communauté Européenne, du Princess Beatrix Fund et de la Deutsche Forschungsgemeinschaft.*

### • Contact chercheur

#### **Alexis Brice**

Unité Inserm 289

Tél : 01 42 16 21 82

Fax : 01 44 24 36 58  
Mél : brice@ccr.jussieu.fr