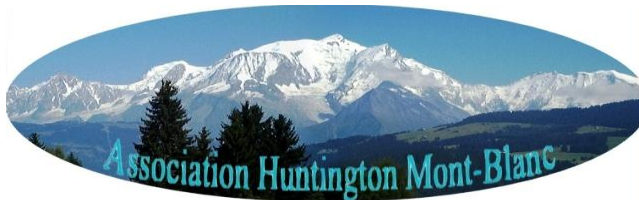


# La maladie de Huntington



Docteur Dominique RABATTU  
Neurologue 74700 SALLANCHES  
15 septembre 2012

# Histoire année 1696

Chorea Sancti Viti (Vitus' dance)  
LEXICON medicum Anno 1696

**danse de Saint Guy** : Vitus,  
originaire de Sicile, témoigna de sa  
foi au Christ mourut comme martyr,  
vers 303, à Rome,

Au XIVe siècle, lors d'une grave  
épidémie, il fut invoqué et c'est ainsi  
que l'on parle de "la danse de saint  
Guy" dont il guérissait les malades  
qui demandaient son intercession.

Cette **Chorée** est en fait celle de  
**Sydenham** (1624-1689) provoquée  
par une infection par streptocoques



# Histoire : année 1846

En 1846, Charles Gorman observe qu'une prévalence plus élevée semble se produire dans certaines régions localisées.

Johan Christian Lund en produit également une description au début de 1860.

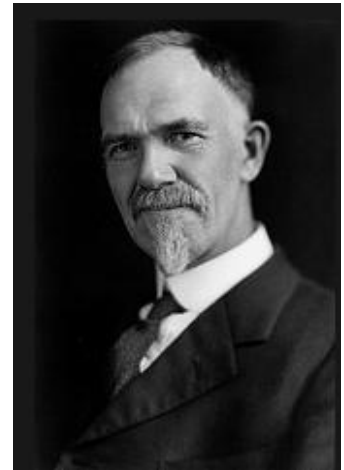
# Histoire

Georges Huntington, médecin généraliste de Long Island (États-Unis), fut l'un des premiers à décrire les symptômes de la maladie qui portera par la suite son nom, lors d'une conférence prononcée le 15 février 1872.

# Histoire 1911

Charles Davenport, apporte une contribution majeure à la compréhension de la maladie en 1911, prouvant qu'elle était en effet autosomique dominante.

Mais il est l'un des chefs de file du mouvement eugénique américain qui est responsable directement de la stérilisation 60 000 individus aux États-Unis.

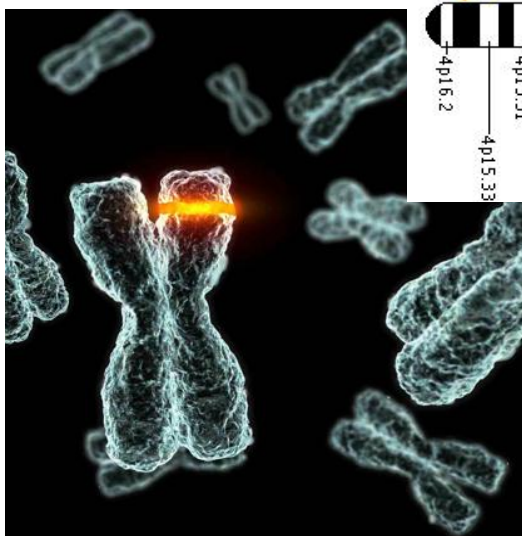


# 1984 le chromosome 4



- James GUSELLA, docteur en pharmacie, formé à Ottawa puis à Toronto, est engagé en 1980 au Massachusett's hospital d'Harvard pour localiser le gène de la maladie de Huntington, il y arrive en 1983 et publie ses résultats en 1984 ; il situe le gène de cette maladie sur le bras court du chromosome 4, dans la région 4p16.3

# 1993 découverte et séquençage du gène IT15



La maladie correspond à la répétition trop importante (>40) de triplets de nucléotides CAG

# Génétique

Ce gène IT15 (aussi appelé gène HD) a pour fonction de «coder» pour une grosse protéine appelée Huntingtine, laquelle a pour fonction de réguler diverses fonctions cellulaires

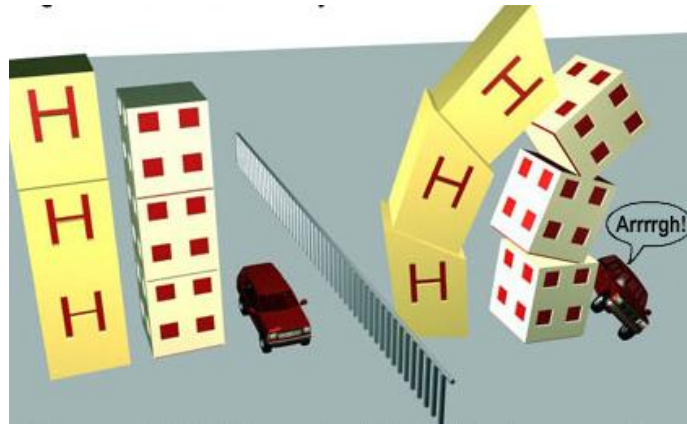


Chromosome  
No. 4



# Génétique

L'augmentation du nombre de triplets CAG a pour conséquence de fabriquer une protéine huntingtine mutée dont l'accumulation provoque l'apoptose des neurones les plus fragiles

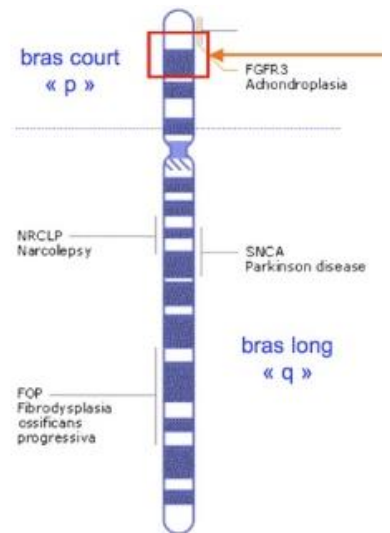


# Epidémiologie

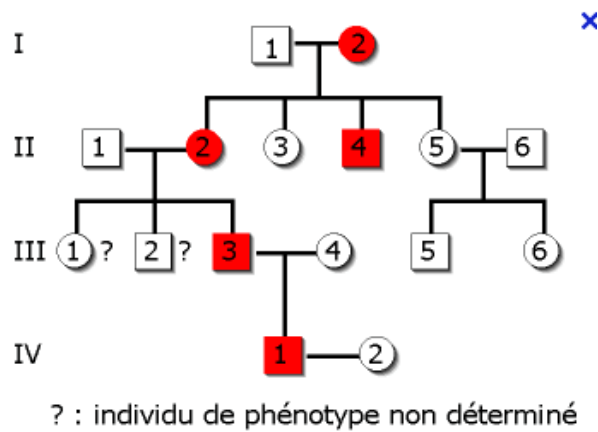
La maladie de Huntington est une maladie rare dont la prévalence, stable, se maintient entre 5 à 7 malades pour 100 000 au sein de la population blanche. On compte environ 6000 malades en France

# Origine

La maladie de Huntington est une maladie génétique et héréditaire dont la transmission est autosomique dominante : il suffit qu'un seul allèle «morbide» soit présent pour que le gène soit transmis.



# Transmission

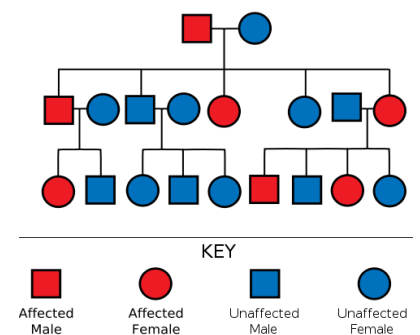


Les personnes indemnes ne transmettent pas la maladie (qui ne saute donc pas de génération)

# Transmission

La probabilité pour une personne atteinte de transmettre le gène est de 50% à chaque conception ; autrement dit les personnes dont l'un des parents est atteint ont une probabilité de 50% d'être à leur tour affecté.

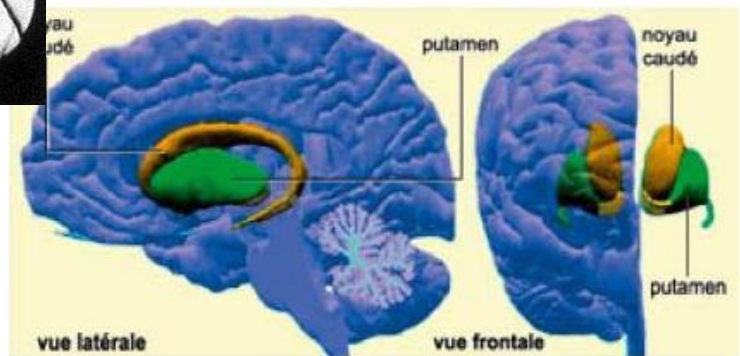
Le gène de la maladie de Huntington étant à pénétrance complète, il est admis que le porteur de ce gène développera la maladie au cours de sa vie.



# Cibles de la maladie



Noyau caudé  
Putamen  
Cortex



## Age de survenue

Cette maladie se déclare chez les adultes en moyenne entre 35 et 50 ans. Il existe des formes plus rares de la maladie

- 1) précoces (< 21 ans), 3%
- 2) ou tardives (de 50 à 80 ans).16 %

La progression de la maladie suit un rythme et une forme extrêmement différents d'un individu à l'autre, avec une durée en moyenne d'une vingtaine d'années depuis le début des symptômes moteurs jusqu'aux stades les plus avancés, lesquels impliquent de lourds handicaps moteurs et cognitifs.



## Diagnostic

Le diagnostic est évoqué devant des troubles moteurs impliquant les mouvements volontaires et involontaires, des troubles cognitifs ou de l'humeur et une histoire familiale où la maladie est présente. La maladie peut toutefois être absente de l'histoire familiale dans des proportions variables pouvant aller jusqu'à 25% des cas

# Troubles moteurs

## **Mouvements anormaux involontaires :**

Rapides et brusques

Irréguliers et arythmiques

Anarchiques

Sans finalité

Interférant avec les gestes fins des mains ; de la face et à la marche

**Puis** ; dysarthrie; dysphagie ; dystonie ; rigidité

**Parfois avec** : troubles sphinctériens (20 % ;  
épilepsie 3 % ; troubles végétatifs (hypoTA)

# Troubles cognitifs

**Attention-concentration** ;  
ralentissement psycho-moteur et  
altérations de la vigilance  
**Mémoire** ; de travail et épisodique  
**Fonctions exécutives** ; altération de la  
capacité à organiser et à planifier une  
activité même simple ; à s'adapter aux  
changements et à l'imprévu

# Troubles de l'humeur

**Irritabilité**

**Impulsivité**

**Dépression** : 40 % des cas  
avec risque de suicide X par 8 /  
à la population générale

**Agitation aiguë**

**Idées délirantes** ; 3 à 12 %

**Apathie** : 20 à 60 %

**TOC** 52 %

## Les différents types de tests

L'identification du gène responsable de la maladie en 1993 a rendu possible l'élaboration d'un test génétique permettant de déceler la présence de ce gène muté chez une personne à risque, que cette dernière soit ou non symptomatique.

## Les différents types de tests

Ce test consiste en un prélèvement sanguin pour compter le nombre de répétitions de CAG existant sur le locus du gène concerné par la MH. Cette procédure se déroule dans le cadre d'un protocole médical strictement régulé par des équipes agréées et pluridisciplinaires en neurologie et génétique (il existe une quinzaine de centres de dépistage en France)

# Diagnostic génétique

L'anomalie génétique est la répétition en plus ou moins grand nombre de trinuécléotides CAG

Tableau A-1 : Nombre de Copies du Codon CAG

| Nombre de Copies du Codon CAG | RÉSULTAT              |
|-------------------------------|-----------------------|
| 10-35                         | Fonctionnement Normal |
| 36-39                         | ???                   |
| 40 ou plus                    | Maladie de Huntington |

Estimation actuelle de la relation qui relie la MH au nombre de copies du codon CAG.

# Age de survenue en fonction du nombre de répétitions CAG

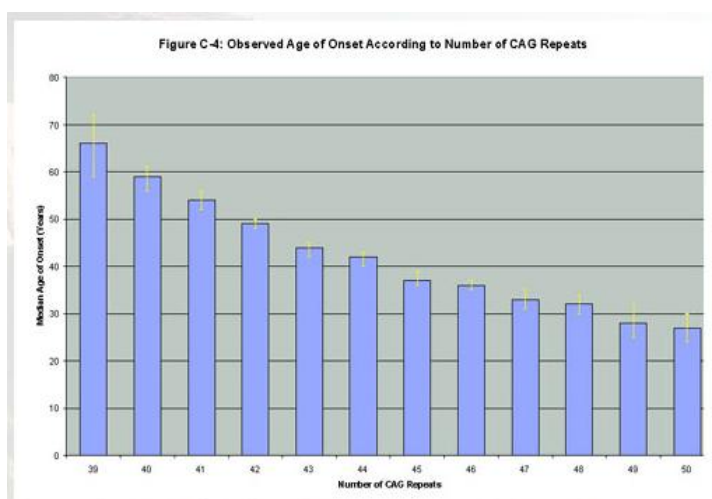


Table C-2: Observed Age of Onset According to Number of CAG Repeats

| Number of CAG Repeats | Median Age of Onset (Years) | Range in Age of Onset (85% C.I.) (Years) |
|-----------------------|-----------------------------|--|
| 39                    | 66                          | 59-72                                    |
| 40                    | 59                          | 56-61                                    |
| 41                    | 54                          | 52-56                                    |
| 42                    | 49                          | 48-50                                    |
| 43                    | 44                          | 42-45                                    |
| 44                    | 42                          | 40-43                                    |
| 45                    | 37                          | 36-39                                    |
| 46                    | 36                          | 35-37                                    |
| 47                    | 33                          | 31-35                                    |
| 48                    | 32                          | 30-34                                    |
| 49                    | 28                          | 25-32                                    |
| 50                    | 27                          | 24-30                                    |



# Diagnostic

Le diagnostic de confirmation pose un diagnostic chez une personne qui est déjà symptomatique

Le diagnostic pré-symptomatique concerne une personne qui n'a pas de symptôme mais qui est à risque du fait de la présence de la MH dans la famille

## Diagnostic pré-implantatoire

Alternative au diagnostic prénatal (DPN), le diagnostic pré-implantatoire (DPI) s'adresse aux couples dont l'un des membres est « à risque », et qui souhaitent connaître le statut génétique de leurs embryons, obtenus par FIV, avant leur implantation.

Les embryons qui sont porteurs du gène HD ne sont pas implantés. Ce diagnostic s'adresse autant aux personnes à risque qui ont déjà fait le test et qui se savent porteuses, qu'aux personnes qui ne souhaitent pas savoir, pour lesquelles on procède alors par DPI d'exclusion. En France, le DPI est réalisé dans un nombre limité de centres agréés.

Les questions que toute personne à risque se pose à un moment ou à un autre :

Suis-je ou non porteur (ou porteuse) du gène de la maladie ?

Dois-je ou non effectuer le test présymptomatique ?

# Comment ?

Conditions à remplir :  
Avoir un parent atteint de la  
maladie confirmée par analyse  
moléculaire.  
Etre majeur et autonome.

## Pourquoi ?

Les motivations peuvent être :  
le désir de certitude,  
le besoin ou la nécessité de  
planifier l'avenir,  
de choisir ou non d'avoir des  
enfants,  
d'informer sa descendance des  
risques réels.

# Le déroulement du test

Il se fait en trois étapes :

1) phase préparatoire d'information avec le généticien, +/- neurologue

2 ) phase de réflexion avec les psychologue, +/- assistante sociale, +/- psychiatre comportant, si besoin est, un soutien psychologique.

## Le déroulement du test

3 ) la consultation avec le neurologue et le généticien, aboutissant éventuellement à la prise de sang et au diagnostic moléculaire.

Le résultat est donné oralement au consultant seul.

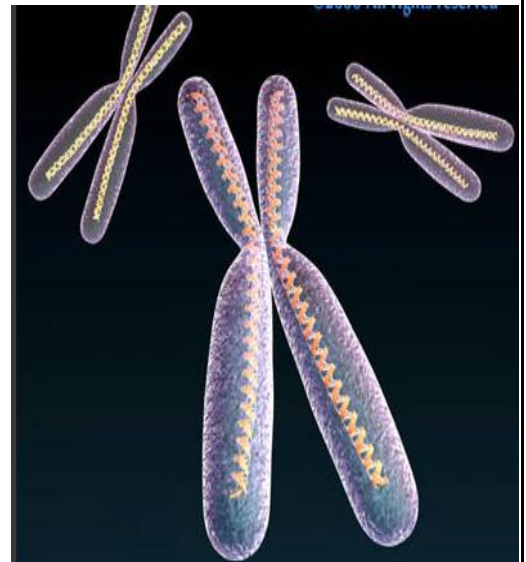




# Le déroulement du test

Ce déroulement en trois étapes se fait sur une durée de quelques mois environ.

Un suivi est toujours proposé.



# Le fonctionnement des centres agréés

Le diagnostic présymptomatique de la maladie de Huntington est pratiqué dans plusieurs centres qui assurent une prise en charge par une équipe pluridisciplinaire avant, pendant et après le test, selon les recommandations internationales

# Le fonctionnement des centres agréés

Leur structure comporte neurologue, généticien, psychologue, +/- neuropsychologue, +/- assistante sociale, +/- psychiatre.