

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

**Année 2015**

**Thèse n°...**

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

**(Diplôme d'Etat)**

**Par**

**Audrey Rouillé**

Née le 2 mai 1987 au Plessis Bouchard

Présentée et soutenue publiquement le 2 septembre 2015

**MALADIE DE HUNTINGTON A DEBUT TARDIF  
A PROPOS D'UNE SERIE DE 23 CAS**

Président du jury : M. le Professeur Didier Hannequin

Directeur de thèse : Mme le Docteur Lucie Guyant Maréchal



**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

**Année 2015**

**Thèse n°...**

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

**(Diplôme d'Etat)**

**Par**

**Audrey Rouillé**

Née le 2 mai 1987 au Plessis Bouchard

Présentée et soutenue publiquement le 2 septembre 2015

**MALADIE DE HUNTINGTON A DEBUT TARDIF  
A PROPOS D'UNE SERIE DE 23 CAS**

Président du jury : M. le Professeur Didier Hannequin

Directeur de thèse : Mme le Docteur Lucie Guyant Maréchal

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno <b>BACHY</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy <b>BONMARCHAND</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr Jean-François <b>CAILLARD</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfán <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Urologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier <b>LE LOET</b>	HCN	Rhumatologie
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mr Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Neurologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc <b>PERON</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale

Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie



Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mr Jérémie <b>MARTINET</b>	Immunologie
----------------------------	-------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie
Mr François <b>HALLOUARD</b>	Galénique

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)

Physiologie (ADEN)

Mr Paul **MULDER** (phar)

Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med)

Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)  
Inserm 905)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (phar)

Neurosciences (Néovasc)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (phar)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (phar)

Neurophysiologie

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET**

Sciences du langage, orthophonie

Mme Isabelle **TOURNIER** (phar)

Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## **SOMMAIRE**

I. INTRODUCTION.....	24
II. LA MALADIE DE HUNTINGTON.....	25
1. Epidémiologie.....	25
2. Présentation clinique.....	25
a) sujets présymptomatiques.....	25
b) symptômes moteurs.....	27
c) symptômes cognitifs.....	29
d) troubles du comportement et atteinte psychiatrique.....	30
e) autres.....	31
3. Formes cliniques.....	32
a) formes juvéniles.....	32
b) formes de début tardif.....	32
4. Génétique.....	33
5. Physiopathologie.....	36
6. Neuropathologie et Imagerie.....	38
7. Diagnostic.....	40
8. Prise en charge.....	40
III. OBJECTIF.....	43
IV. PATIENTS ET METHODES.....	44
V. RESULTATS.....	46
1. Evaluation motrice.....	47
a) résultats moteurs.....	47
b) évaluation annuelle du score moteur TMS.....	48

2. Evaluation des troubles du comportement et des troubles psychiatriques.....	49
3. Evaluation des fonctions cognitives.....	49
4. Evaluation de l'autonomie.....	50
5. Evolution de la maladie.....	50
6. IMC.....	50
VI. DISCUSSION.....	53
VII. CONCLUSION.....	58
VIII. BIBLIOGRAPHIE.....	59
IX. ANNEXES.....	68

## **ABREVIATIONS**

MH : Maladie de Huntington

CAG : Cystosine Adénine Guanine

IT-15 : Interesting transcript 15

Htt : Huntingtine

MCI : Mild Cognitive Impairment

IMC : Indice de masse corporelle

HDCRG : Huntington's Disease Collaborative Research Group

GRIK2 : glutamate receptor ionotropic kainate2

HAP1 : huntingtin associated protein 1

BDNF : Brain derived neurotrophic factor

TEP : Tomographie par emission de positons

NMDA : N methyl D aspartique recepteur

GPi : globus pallidum interne

TMS : Total Motor Score

UHDRS : Unified Huntington Disease Rate Scale

MMS : Mini mental State

MDRS : Mattis Dementia Rate Scale



## **I. INTRODUCTION**

La maladie de Huntington (MH) est une maladie neurodégénérative héréditaire autosomique dominante caractérisée par une atteinte motrice, cognitive et psychiatrique<sup>1,2</sup>.

Elle était initialement appelée "chorée de Huntington". Sa nature héréditaire a été rapportée au XIX<sup>e</sup> siècle. C'est la description de George Huntington en 1872 qui lui conféra son nom<sup>3</sup>.

La maladie débute le plus fréquemment à l'âge adulte, entre 30 et 50 ans, mais il existe des formes beaucoup plus rares, débutant aux âges extrêmes (2-92 ans) : les formes juvéniles qui débutent avant 20 ans, les formes très précoces exceptionnelles avant 10 ans et les formes tardives après 60 ans. La durée d'évolution de la maladie est d'environ 20 ans avec une grabatisation progressive. Les causes les plus fréquentes de décès sont les pneumopathies d'inhalation et le suicide.

Il s'agit d'une maladie génétique à expansion de triplets CAG (cytosine-adénine-guanine). La mutation, identifiée en 1993<sup>4</sup>, est située dans l'exon 1 du gène *IT15* (Interesting transcript 15) situé sur le chromosome 4, codant pour une protéine ubiquitaire, la Huntingtine (Htt). Les rôles de cette protéine sont de mieux en mieux connus mais plusieurs hypothèses suggèrent une toxicité liée à un gain de fonction de cette expansion de triplets<sup>5</sup>. La maladie est définie pour un nombre de triplets supérieur à 36. Entre 36 et 39, la pénétrance n'est pas complète.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif.

## **II. LA MALADIE DE HUNTINGTON**

### **1/ Epidémiologie**

La prévalence est de 5-7/100 000 dans la population caucasienne. Au Japon et en Afrique, la prévalence est dix fois moindre<sup>1</sup>. En France, environ 6000 personnes sont atteintes. Elle touche de manière égale les hommes et les femmes.

### **2/ Présentation clinique**

La triade clinique de la maladie de Huntington est une atteinte motrice, cognitive et psychiatrique. Dans la plupart des cas, le diagnostic est évoqué devant la présence de signes moteurs. Cependant, les symptômes cognitifs et psychiatriques peuvent précéder les mouvements choréiques et retentir de façon plus importante sur la qualité de vie des patients<sup>6</sup>.

#### **a) sujets présymptomatiques**

Les sujets présymptomatiques sont des personnes asymptomatiques, à risque de par leur appartenance à une famille dans laquelle la maladie de Huntington est connue, et chez qui la mutation génétique a été mise en évidence (dépistage présymptomatique).

Les premiers signes sont insidieux mais de nombreuses études portant sur des sujets présymptomatiques<sup>7,8</sup> ont mis en évidence des modifications comportementales, cognitives et motrices qui peuvent parfois précéder de 15 à 20 ans le début de la maladie.

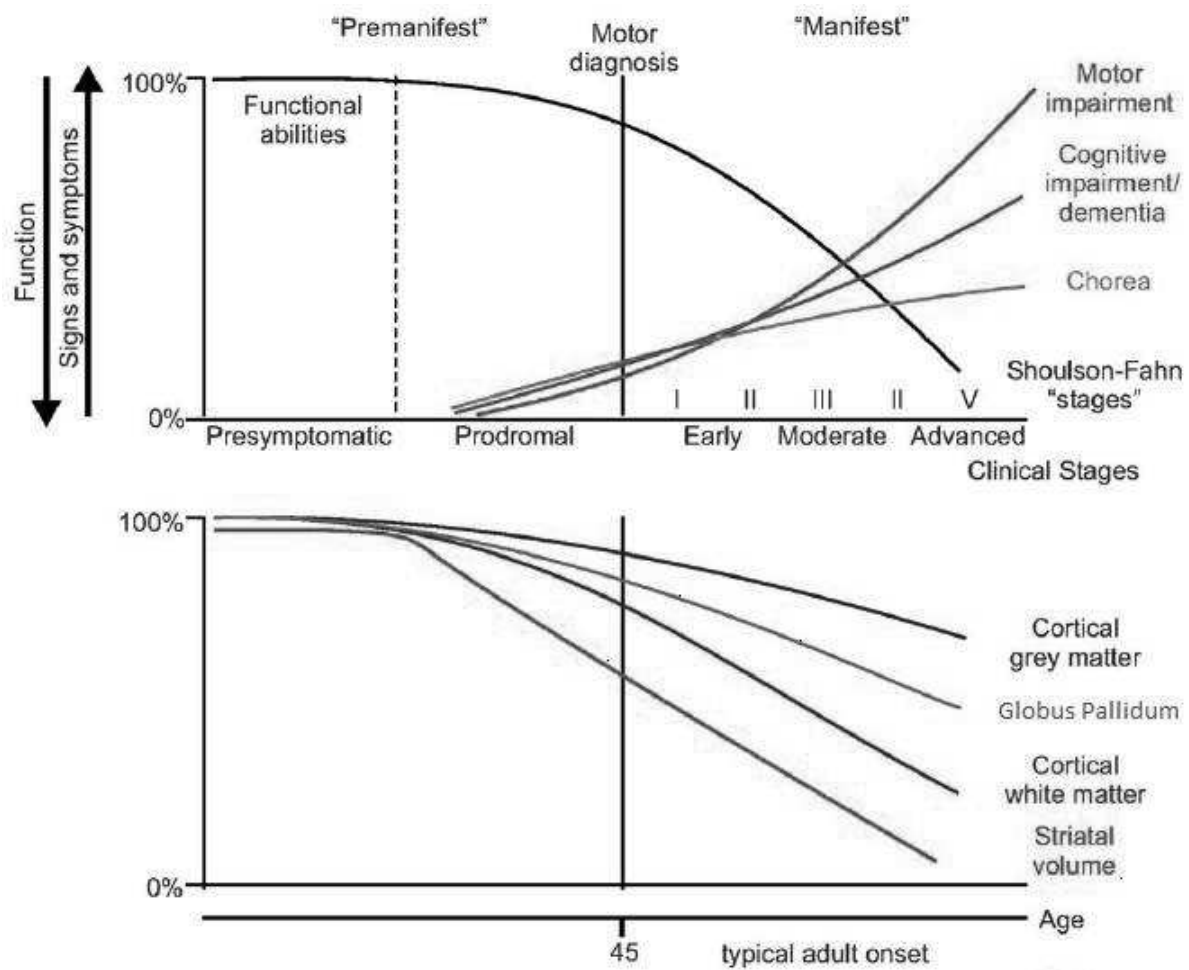
Des modifications du volume des ganglions de la base et notamment du striatum ont également été retrouvées<sup>9</sup>. Selon une étude récente<sup>10</sup>, environ 40% des patients

présymptomatiques avaient une atteinte des performances cognitives au stade MCI (Mild Cognitive Impairment).

Compte tenu de ces découvertes récentes, une nouvelle classification selon l'histoire naturelle de la maladie a été proposée, et comprend principalement deux stades<sup>11</sup> : préclinique et clinique (Figure 1). La phase préclinique peut être divisée en une période présymptomatique dans laquelle les individus ne présentent aucun symptôme mais des modifications en imagerie se produisent dans certaines régions cérébrales et se traduisent par de discrets changements moteurs sur les échelles quantitatives uniquement, et une phase prodromale dans laquelle les modifications cérébrales se poursuivent et apparaissent les premiers symptômes visibles cliniquement sur le plan moteur (difficultés de coordination, discrets mouvements choréiformes), cognitif et comportemental (changement de personnalité, irritabilité, apathie).

Evaluer avec précision le début de la maladie afin de développer des traitements aux stades précoces est aujourd'hui un des principaux enjeux.

**Figure 1.** Histoire naturelle de la maladie de Huntington, selon Reilmann<sup>11</sup>



A. Différents stades de la maladie. B. Modifications cérébrales en lien avec l'évolution de la maladie

### b) symptômes moteurs

La chorée est souvent au premier plan. Dérivant du mot grec chorê « la danse », il s'agit d'un mouvement anormal brusque, imprévisible, souvent de rotation, touchant des territoires variés, et survenant sur un fond d'hypotonie. Elle touche en premier lieu les extrémités (mains et orteils) mais aussi les petits muscles de la face, et est souvent interprétée comme des tics ou de la nervosité au début de la maladie. Comme la plupart des mouvements

anormaux, elle est majorée par le stress ou lors d'une émotion et le patient en est anosognosique. Elle peut varier au cours de l'évolution de la maladie et des traitements. Progressivement, les mouvements choréiques concernent également les muscles proximaux et axiaux, avec une atteinte des muscles laryngés responsable de troubles de déglutition, d'une dysphonie, d'une dyspnée. Parler et déglutir deviennent de plus en plus difficiles aboutissant à une sensation d'étouffement permanente. Au fur et à mesure de la progression de la maladie, la chorée s'atténue avec l'apparition d'une bradykinésie voire d'une akinésie qui peut s'associer à une rigidité extra pyramidale. La répartition entre chorée et bradykinésie est variable selon les individus. Par ailleurs, on note chez ces patients une « impersistance motrice » c'est-à-dire une incapacité à maintenir une contraction musculaire constante (protraction linguale, fermeture des yeux, "signe de la traite" lors du serrement de main) responsable de changements de position et d'une maladresse importante.

Il peut également exister une dystonie caractérisée par une posture anormale (torticolis, dystonie du tronc ou des membres) qui est parfois le premier symptôme de la maladie. D'autres symptômes moteurs comme les tics sont rares mais peuvent être rencontrés. Les troubles oculomoteurs sont précoces. Il s'agit d'un ralentissement et d'une difficulté d'initiation des saccades, et des mouvements de poursuite oculaire saccadés surtout dans la verticalité<sup>12</sup>.

Les troubles de la posture sont fréquents et la coexistence d'une hyperactivité associée à une hypokinésie est responsable d'importants troubles de la marche et de l'équilibre, occasionnant fréquemment des chutes.

Une atteinte cérébelleuse peut également être retrouvée ainsi que des signes pyramidaux.

### c) troubles cognitifs

Les troubles cognitifs sont un marqueur important de la maladie de Huntington. Ils sont rapportés comme "la folie" et "l'altération de l'esprit" dans la première description clinique de George Huntington<sup>3</sup>.

Ils peuvent être présents plusieurs années avant les symptômes moteurs. Une étude récente portant sur le mode de révélation de la maladie révèle que 8,4% des 615 patients évalués se présentaient avec une atteinte cognitive primitive et 13,2% avaient des symptômes de début mixte moteurs et/ou cognitifs et/ou psychiatriques<sup>13</sup>. Par ailleurs, un déclin intellectuel et des troubles mnésiques sont également rapportés dans les deux ans suivant le diagnostic de la maladie<sup>14</sup>. Néanmoins, l'atteinte cognitive peut rester très modérée y compris dans les formes avancées de la maladie.

Les troubles rencontrés sont principalement attentionnels et dysexécutifs associés à un ralentissement global des processus cognitifs<sup>15</sup>. Le déficit le plus précocement détecté est la difficulté de reconnaissance des émotions, souvent présent 15 ans avant l'apparition des signes moteurs, suivi par un ralentissement global de la vitesse de traitement des processus cognitifs<sup>16</sup>. Des troubles attentionnels sont également présents, responsables de difficultés importantes dans la vie quotidienne.

Le syndrome dysexécutif est au premier plan avec des difficultés d'organisation, de planification, d'adaptation ou d'acquisition de nouvelles tâches. Ils entraînent des troubles de flexibilité cognitive s'accompagnant de phénomènes de persévération d'origine frontale assez spécifiques de la maladie.

Une atteinte mnésique peut également être retrouvée<sup>17</sup>, elle concerne sélectivement les mémoires antérograde, procédurale et de travail. Les troubles de la mémoire antérograde sont essentiellement la conséquence de l'atteinte sous corticale responsable de difficultés d'élaboration d'une stratégie pour retrouver l'élément mémorisé (syndrome dysexécutif). Les

troubles de la mémoire procédurale sont étudiés lors de l'apprentissage de tâches motrices, qui montrent une difficulté de mémorisation de la séquence de gestes, indépendante des troubles moteurs. Une atteinte des capacités visuo spatiales peut se rencontrer essentiellement aux stades avancés de la maladie. Le langage quant à lui, est généralement respecté.

L'anosognosie est un symptôme très fréquemment retrouvé dans les maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, démences fronto-temporales). Dans la maladie de Huntington, selon une étude récente<sup>18</sup>, environ la moitié des patients avec un diagnostic génétique confirmé avait une anosognosie des symptômes moteurs présentés.

#### d) atteinte psychiatrique et troubles du comportement

L'anxiété, l'apathie, l'irritabilité et la dépression sont prédominantes, avec une prévalence variant entre 33 et 76% selon les études et les stades de la maladie<sup>19</sup>. Selon une étude observationnelle récente, 87% des patients présentaient des troubles du comportement et 20% avaient une présentation initiale psychiatrique de la maladie<sup>13</sup>.

L'irritabilité est souvent un des premiers signes de la maladie mais peut concerner tous les stades. La sévérité est très variable et peut aller jusqu'à une véritable agressivité physique. Il existe également une indifférence et une perte d'intérêt qui peut être confondue avec l'apathie.

Le syndrome dépressif est le plus fréquent et la fréquence de suicide est quatre à huit fois plus élevée que dans la population générale avec une prévalence pouvant aller de 8% jusqu'à 20%<sup>20</sup>. Le suicide peut arriver au stade précoce de la maladie et également au stade présymptomatique. Les sentiments de dévalorisation et de culpabilité sont fréquents.

L'anxiété est un symptôme majeur et sa prévalence varie de 34 à 61%<sup>2</sup>. Elle est associée à la dépression, au suicide, à l'irritabilité, la qualité de vie<sup>21</sup>.

Des troubles bipolaires, obsessionnels compulsifs, phobiques sont également rapportés. Les troubles psychotiques sont plus rares avec une prévalence de 1 à 11% selon les études<sup>22</sup>. Aux stades extrêmes, des tableaux comparables aux schizophrènes avec délire paranoïaque et hallucinations auditives peuvent être observés.

#### e) autres symptômes

D'autres symptômes, moins connus mais très fréquents peuvent se rencontrer. Ils incluent des troubles du sommeil et une atteinte dysautonomique<sup>2</sup> (troubles sphinctériens, hypersudation, troubles sexuels).

Plusieurs études récentes<sup>23</sup> ont également mis en évidence une perte de poids involontaire chez les patients, à tous les stades de la maladie. Cette perte de poids est responsable d'une altération de la qualité de vie<sup>24</sup>. A l'inverse, les patients avec un indice de masse corporelle (IMC) élevé ont une progression plus lente de la maladie<sup>25</sup>. L'origine de la perte de poids semble multifactorielle et plusieurs hypothèses sont discutées. En premier lieu, la dépense énergétique en lien avec les mouvements anormaux avait été évoquée mais la plupart des études<sup>23,24</sup> ont mis en évidence une absence de corrélation entre la perte de poids et la sévérité du score moteur. Plus récemment, des perturbations neuroendocrines ont été démontrées avec une hyperactivité de l'axe somatotrope au début de la maladie<sup>26</sup>. L'hypothèse d'un hypercatabolisme résultant d'une interaction de la protéine mutée dans le métabolisme énergétique cellulaire a également été évoquée, avec mise en évidence d'une perte de poids plus importante chez les patients avec un nombre de répétition CAG plus élevé<sup>23</sup>. Enfin, aux stades avancés, l'implication des troubles cognitifs notamment l'apathie et les troubles de déglutition est également envisagée.



### **3/ Formes cliniques**

#### **a) formes juvéniles**

La forme juvénile ou variant Westphal débute avant l'âge de 21 ans. Elle représente 0,5 à 2% des cas de MH<sup>27</sup>. Dans moins de 2% des cas, la maladie peut survenir avant 10 ans. Des troubles du comportement et des difficultés scolaires sont souvent les premiers signes. L'atteinte motrice est marquée par une rigidité, une hypokinésie et une bradykinésie avec des dystonies fréquentes. Le délai de diagnostic est souvent très long car il n'y a pas ou très peu de mouvements choréïques<sup>28</sup>. Des crises d'épilepsie sont fréquemment observées. Le nombre de répétitions de triplets est souvent supérieur à 60 et il existe un antécédent familial paternel dans 70% à 80% des cas<sup>29</sup>.

Dans les formes débutant dans l'enfance, la maladie peut prendre la forme d'une encéphalopathie non spécifique avec épilepsie et détérioration cognitive<sup>30</sup>. Des formes exceptionnelles ont été rapportées avec un âge de début à 18 mois<sup>31</sup> et une expansion de triplets supérieure à 200 (200-250). Les patients présentaient un tableau de retard de développement psycho moteur global avec retard de l'acquisition du langage, de la marche, dysmorphie, hypotonie axiale et ataxie en lien avec une atrophie cérébelleuse.

#### **b) formes de début tardif**

Il y a peu de formes tardives de MH décrites dans la littérature. Il s'agit de petites séries surtout anciennes et l'objet de ce travail a été de décrire les formes tardives des centres de Rouen et d'Amiens.

Les formes de début tardif rapportées dans les premières publications étaient définies pour un âge de début supérieur à 50 ans<sup>32-34</sup>. Plus récemment, cette limite d'âge a été repoussée à 60 ans<sup>35,36</sup>. La proportion de ces formes tardives représente 5 à 17% des patients atteints de MH<sup>19,21,23</sup>. La principale difficulté est de pouvoir déterminer avec précision l'âge de

début de la maladie.

Chez ces patients, les symptômes moteurs sont prédominants, avec la chorée au premier plan, en particulier au début de la maladie<sup>32</sup>. Dans l'étude de Koutsis<sup>36</sup> portant sur 41 patients avec début tardif, la chorée était dans 86% des cas le premier symptôme de la maladie. La présence d'antécédents familiaux varie de 44 à 68% selon les critères de sélection des études.

Les études observationnelles plus anciennes concluaient que ces formes étaient plus modérées avec une progression plus lente : en effet, dans l'étude de Myers<sup>32</sup>, 14 patients sur 25 avaient une autonomie conservée après une durée d'évolution de 7 ans (score moyen de 70 sur l'échelle d'autonomie). Lipe<sup>35</sup> a cependant montré dans son étude que l'évolution de ces formes tardives pouvait également être sévère : 29% des patients nécessitaient une institutionnalisation à 7 ans, dont un patient avec une perte d'autonomie rapide (score sur l'échelle d'autonomie de 80 initialement à 65 quatre ans plus tard).

### **3/ Génétique**

La mutation responsable de la maladie de Huntington a été localisée en 1983<sup>37</sup> sur le bras court du chromosome 4. Dix ans après, le gène de la Huntingtine *IT-15* est identifié par le Huntington's Disease Collaborative Research Group (HDCRG)<sup>4</sup>. Ce gène codant pour cette protéine, la Huntingtine (Htt), contient au niveau de l'exon 1 une répétition de triplets CAG dans sa région 5'. Les triplets CAG sont transcrits puis traduits en acides aminés : cette répétition correspond à une répétition de polyglutamines qui commence à partir du dix-huitième acide aminé, dans la partie N-terminale de la protéine.

Le nombre de répétition de triplets CAG varie selon les individus de 9-11 pour la limite inférieure à 34-36 pour la limite supérieure<sup>38</sup>. Un nombre de répétition normal est

inférieur à 26. Pour un nombre de répétition compris entre 27 et 35, la personne n'est pas atteinte mais il existe un risque pour la génération suivante compte tenu de l'instabilité des triplets lors de la spermatogénèse avec un risque d'expansion à la génération suivante. C'est le phénomène d'anticipation<sup>39</sup>, c'est-à-dire le fait que la maladie ait tendance à débiter de plus en plus précocement au fil des générations.

La maladie de Huntington est définie lorsque le nombre de répétition est supérieur ou égal à 36. Il existe néanmoins des cas avec un début tardif de la maladie associés à un nombre de répétition entre 29 et 34<sup>40,41</sup>. Pour un nombre de répétition compris entre 36 et 39, la pénétrance est incomplète. Au-delà de 40 répétitions, la pénétrance est complète.

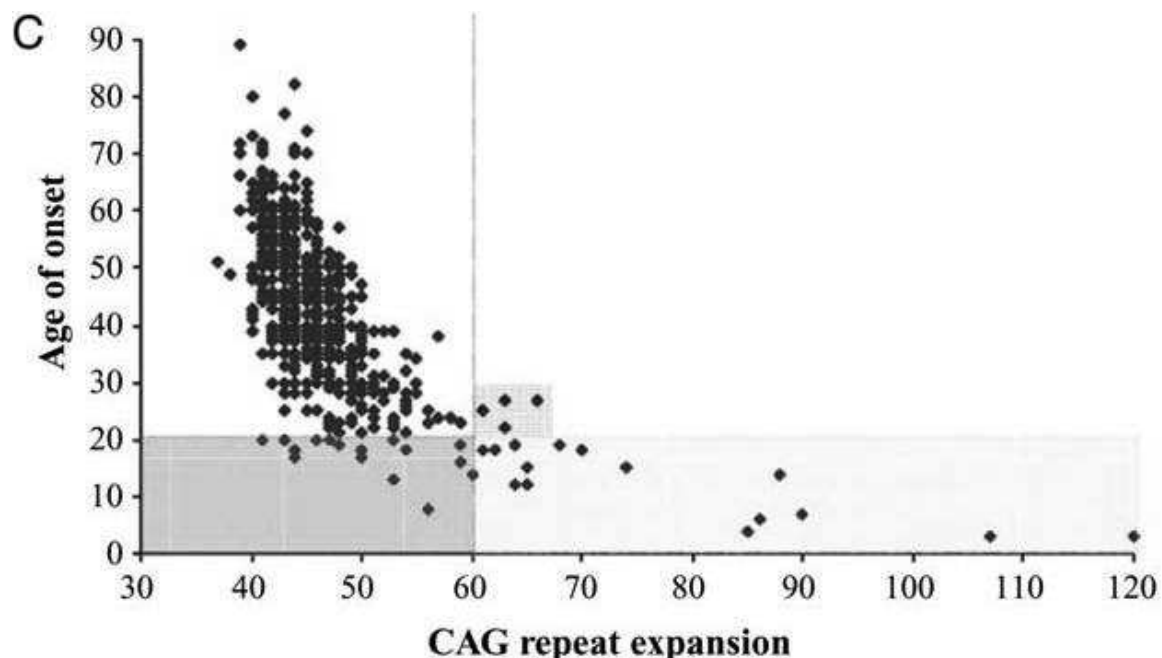
De nombreuses études ont mis en évidence une forte corrélation inversement proportionnelle entre le nombre de répétition CAG et l'âge de début de la maladie (Figure 2). En effet, selon les études<sup>42</sup>, le nombre de répétition compterait pour 47 à 73% dans les causes de variation de l'âge de début. Les formes juvéniles de maladie de Huntington débutant avant l'âge de 20 ans sont souvent associées à un nombre de répétition de triplets supérieur à 55-60<sup>2,29</sup>. A l'inverse, les formes tardives, c'est-à-dire après l'âge de 60 ans, sont généralement associées à un nombre de répétition entre 36 et 44<sup>35,36</sup>.

D'autre part, l'implication de la taille de l'allèle normal dans l'âge de début de la maladie avait également été évoquée par Djoussé<sup>43</sup> : en effet, un nombre d'expansion de triplets élevé supérieur à 30 sur l'allèle normal semblait retarder l'âge de début des patients avec un nombre de répétition supérieur à 50 sur l'allèle pathologique. Cependant, des études récentes<sup>44,45</sup> ont infirmé cette hypothèse.

La variabilité d'âge de début non expliquée par le nombre de triplets CAG a cependant démontré un fort caractère héréditaire (40-56%)<sup>43</sup> suggérant l'implication d'autres facteurs génétiques<sup>38,46</sup>. L'étude HD-MAPS (Modifiers of Age at onset in Pairs of Sibs) portant sur 600 patients (300 fratries)<sup>47</sup> a mis en évidence des liens entre des loci des chromosome 4q et

6q pouvant intervenir dans l'âge de début des symptômes. De même, des études similaires ont abouti à l'identification de gènes candidats tels que *GRIK2* (glutamate receptor ionotropic kainate 2) aussi connu sous le nom de *GLUR6*. Des polymorphismes dans la répétition de nucléotides dans la portion 3' du gène ont été impliqués dans des formes juvéniles de maladie de Huntington<sup>48,49</sup>. Des polymorphismes du gène *HAP1* (huntingtin associated protein 1) ont également montré leur rôle dans la modulation de l'âge de début. En effet, une étude<sup>50</sup> portant sur 980 patients européens avec un début de la maladie à l'âge adulte et un nombre de répétition de triplets inférieur à 60, a retrouvé que les patients homozygotes pour le polymorphisme M441 avaient un début des symptômes en moyenne retardé de huit ans. Cette protéine HAP1-M441 interagirait avec la Htt mutée et réduirait sa toxicité.

**Figure 2.** Forte corrélation entre l'âge de début de la maladie et le nombre de répétitions de triplets. D'après Squitieri et al.<sup>51</sup>



Corrélation pour  $n = 609$  :  $r^2 = 0.65$  ( $p = 0.0001$ )

$r^2$  : coefficient de corrélation

CAG : Cytosine Adénine Guanine

#### **4/ Physiopathologie**

La maladie de Huntington appartient à la famille des maladies par expansion de polyglutamines, dont font partie les atrophies spino-cerebelleuses autosomiques dominantes de type 1, 2, 3, 6, 7, 12, et 17, l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne et l'amyotrophie spino-bulbaire ou maladie de Kennedy, causées par une expansion de triplets CAG au niveau de leur gène. Il a été proposé que l'expansion de polyglutamines pourrait conférer un gain de fonction toxique à la protéine mutée et serait impliquée dans la mort neuronale par un mécanisme physiopathologique probablement commun à toutes les maladies par expansion de polyglutamines<sup>52</sup>.

La MH est due à une mutation de l'exon 1 du gène *IT15* codant pour la protéine Htt. Le gène contient, dans sa région 5', une répétition de triplets CAG qui est le siège de l'anomalie génétique responsable de la maladie. En terme d'acides aminés, cette répétition correspond à une répétition de polyglutamines qui commence à partir du dix-huitième acide aminé, dans la partie N-terminale de la protéine. L'expansion de polyglutamines modifie la structure tridimensionnelle des fragments N-terminaux de la protéine, et favorise de cette façon la formation d'agrégats neuronaux ubiquitinylés, insolubles, qui ne peuvent être dégradés par le protéasome, et qui s'accumulent<sup>5,53</sup>. Les agrégats sont présents dans toutes les régions du cerveau, en particulier dans les régions corticales et de façon préférentielle dans les neurones. Leur rôle, toxique (gain de fonction) ou neuroprotecteur (inhibition des fonctions toxiques de la protéine mutée soluble), est encore controversé. Dans le noyau, la Htt mutée agrégée séquestre la Htt sauvage, l'empêchant ainsi d'exercer ses fonctions normales<sup>5,54</sup>. En effet, l'hypothèse alternative à la toxicité des agrégats est que la Htt mutée serait plus toxique sous forme soluble que sous forme agrégée. La formation de volumineux agrégats nucléaires pourrait être un mécanisme neuroprotecteur permettant de stocker et de neutraliser les fragments de Htt mutée toxique<sup>5,55</sup>.

La Htt est une protéine ubiquitaire mais avec une large expression au sein des neurones du système nerveux central. Des études<sup>5,56</sup> ont mis en évidence que la protéine joue probablement un rôle clé dans les fonctions d'endocytose, de transport neuronal et de signalisation post synaptique. L'hypothèse d'un rôle anti apoptotique avec régulation de l'expression de certains gènes (P53) a également été évoquée<sup>57</sup>. La Htt agirait comme un médiateur ou facilitateur dans la transmission des informations entre les différents compartiments cellulaires.

Plusieurs mécanismes, non exclusifs, rendent compte de la dysfonction et de la mort neuronale : dérégulation transcriptionnelle, perturbation du métabolisme énergétique, phénomènes d'excitotoxicité, perturbations du transport neuritique et de la transmission synaptique. Ces mécanismes sont le résultat de l'acquisition de fonctions toxiques par la Htt mutée, mais aussi, comme cela a été mis en évidence plus récemment, de la perte de fonction de la Htt sauvage. Par exemple, l'étude du BDNF (Brain derived neurotrophic factor), un facteur neurotrophique impliqué dans la survie neuronale et exprimé par les neurones cortico-striataux, a mis en évidence une dérégulation transcriptionnelle chez les patients MH. La Htt sauvage a en effet une fonction de séquestration du répresseur transcriptionnel du BDNF. Lorsque la Htt est mutée, elle perd cette fonction de séquestration et la transcription du BDNF va être réprimée, aboutissant à la mort neuronale<sup>58</sup>.

En l'état actuel des connaissances, la physiopathologie présumée de la maladie de Huntington n'est pas univoque. Cette mutation provoque à la fois une perte de fonctions « pro-survie » de la protéine sauvage, mais aussi un gain de fonctions toxiques de la protéine mutée et perturbe donc plusieurs fonctions cellulaires. De nombreux mécanismes sous jacents restent cependant à élucider.

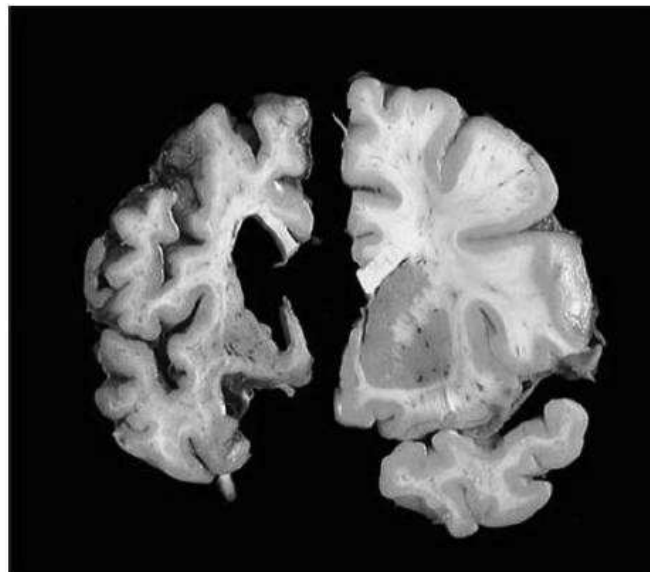
## **5) Neuropathologie et imagerie**

Sur le plan neuropathologique, la maladie de Huntington est caractérisée par une dégénérescence prédominant au niveau des neurones épineux du striatum<sup>59</sup>. L'atteinte du striatum est au premier plan, en lien avec la dégénérescence neuronale, responsable de l'atrophie du noyau caudé, du putamen et du globus pallidum (externe puis interne)<sup>60</sup>. Les neurones à enképhaline gabaergiques du striatum projetant sur le globus pallidum externe sont précocement touchés, soutenant l'hypothèse d'une atteinte initiale préférentielle de la voie indirecte du circuit des ganglions de la base responsables des mouvements choréiques au début de la maladie<sup>1,38</sup>.

Sur les données scannographiques et IRM, on retrouve cette atrophie marquée au niveau des noyaux caudés avec un aspect d'élargissement des cornes frontales des ventricules latéraux<sup>61</sup> (Figure 3). Dans des études en IRM, cette atrophie au niveau du noyau caudé est souvent retrouvée 10 à 15 ans avant le début de la maladie<sup>9</sup>. De même, une étude en IRM fonctionnelle sur des patients présymptomatiques a mis en évidence une diminution d'activation du noyau caudé lors de la réalisation d'une tâche de rapidité plus de 12 ans avant le début des symptômes moteurs<sup>62</sup>. Cette atrophie cérébrale prédominant sur le striatum semble corrélée de façon proportionnelle avec le nombre de répétition de triplets CAG<sup>63</sup>.

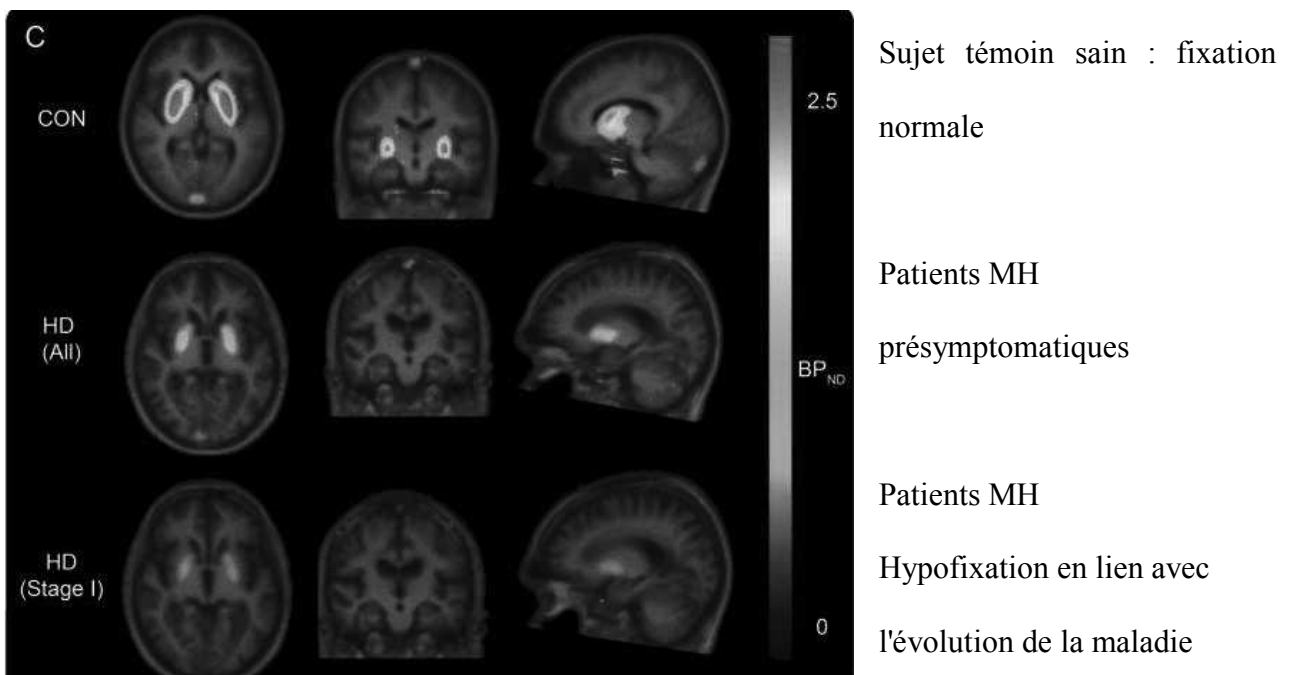
Aux stades tardifs, l'atrophie touche tout l'encéphale, en particulier la substance noire, le thalamus, l'hippocampe, le cervelet et des régions corticales<sup>59,60,64</sup>.

**Figure 3.** Coupes coronales de cerveau humain centrées sur les ventricules latéraux. D'après Anton et al.<sup>38</sup>



A gauche : cerveau d'un patient MH à un stade avancé de la maladie. A droite : cerveau d'un patient sain.

**Figure 4.** Atrophie du striatum en études TEP (Tomographie par émission de positons) couplé à l'IRM. D'après Ahmad et al<sup>65</sup>.





## **6/ Diagnostic**

Le diagnostic clinique est évoqué devant l'association de mouvements anormaux et/ou troubles psychiatriques et/ou troubles cognitifs avec des antécédents familiaux de maladie de Huntington. Le diagnostic peut être évoqué même en l'absence d'antécédents familiaux. La phase diagnostique nécessite donc une enquête familiale détaillée avec réalisation d'un arbre généalogique complet. La confirmation diagnostique est apportée uniquement par l'analyse génétique, faite avec le consentement du patient. Le conseil génétique fait partie de la prise en charge de cette maladie, comprenant le diagnostic présymptomatique chez les individus majeurs, le diagnostic prénatal et pré-implantatoire. Il est proposé dans des consultations multidisciplinaires dans les services génétique.

## **7/ Prise en charge**

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif de la maladie. La prise en charge de la maladie de Huntington repose sur le traitement symptomatique des troubles moteurs, psychiatriques et cognitifs de la maladie. Elle doit être pluridisciplinaire et les thérapies de soutien (telles que kinésithérapie, ergothérapie, psychothérapie, thérapies occupationnelles et de relaxation...) ont une place importante pour permettre d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Les mouvements anormaux sont traités par des agents bloquant ou déplétant les récepteurs de la dopamine. La tétrabénazine, un inhibiteur du transporteur de monoamine (VMAT2), est le seul traitement approuvé spécifique de la chorée dans la maladie de Huntington<sup>66</sup>.

En ce qui concerne les troubles du comportement, particulièrement l'agressivité, qui a un important retentissement sur la vie sociale et familiale, une prise en charge globale est

nécessaire, adaptée pour chaque cas. Des neuroleptiques typiques ou atypiques peuvent être utilisés. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont privilégiés dans le traitement de l'irritabilité et de troubles obsessionnels compulsifs<sup>67</sup>. La collaboration avec les psychiatres est nécessaire et le soutien aux aidants est primordial.

La prise en charge des troubles cognitifs est limitée. Les résultats sont divergents concernant l'intérêt des anticholinestérasiques<sup>68</sup> et il n'existe pas de données concernant l'utilisation de la mémantine<sup>69</sup>.

De nombreux essais thérapeutiques ont eu lieu notamment avec le baclofène, la lamotrigine, le co-enzyme Q10 et le remacemide<sup>70</sup>, un antagoniste des récepteurs NMDA (N-methyl-D-aspartate receptor), mais aucun n'a démontré une efficacité sur la progression de la maladie. Plus récemment, plusieurs études ont porté sur le riluzole, un agent anti-excitotoxique utilisé dans la sclérose latérale amyotrophique. L'étude de Landwehrmeyer<sup>71</sup> randomisée contre placebo portant sur 537 patients n'a démontré aucune efficacité neuroprotectrice ni symptomatique. Des études se sont également intéressées à la cystamine, utilisée en néphrologie dans le traitement de la cystinose. Un essai randomisé contre placebo sur 18 mois portant sur 96 patients n'a cependant pas montré de différence significative sur l'amélioration du score moteur<sup>72</sup>.

Des techniques de neurochirurgie comme la pallidotomie et la thalamotomie ont été utilisées par le passé pour traiter les symptômes choréiques chez ces patients<sup>73</sup>. Plus récemment, la stimulation cérébrale profonde du GPi (globus pallidum interne) a démontré une certaine efficacité transitoire avec 58,3% de réduction des mouvements choréiques à 12 mois<sup>74</sup> dans une étude portant sur sept patients, mais aux dépens d'une aggravation de la bradykinésie et des troubles cognitifs. Ces résultats sont à nuancer d'une part compte tenu du

petit nombre de patients inclus dans ces études et d'autre part du fait de l'évolution naturelle de la chorée qui tend à s'améliorer au fur et à mesure de la progression de la maladie.

Enfin, des greffe de cellules souches striatales fœtales ou embryonnaires ont été réalisées sur des modèles animaux<sup>75,76</sup> avec mise en évidence d'une possible amélioration des déficits moteurs et cognitifs chez l'animal. Chez l'homme, plusieurs études portant sur de petites séries de patients<sup>77-79</sup> ont également retrouvé un ralentissement des déclin moteur et cognitif chez les patients greffés en parallèle avec une augmentation du métabolisme striatal (étude en TEP). Néanmoins, les études neuropathologiques nuancent ces résultats, avec la présence de Htt mutée retrouvée dans les tissus greffés<sup>69,80</sup>.

Des thérapies géniques sont également à l'étude avec pour objectifs d'inhiber la transcription de la Htt mutée.

### **III. OBJECTIF**

Les formes tardives de maladie de Huntington sont peu rapportées, peu connues et sont probablement sous-estimées. La description de ces formes repose sur des petites séries de patients plutôt anciennes et quelques cases reports.

L'objectif de ce travail était d'étudier et de décrire les formes à début tardif de maladie de Huntington sur les séries de patients issus des CHU de Rouen et d'Amiens.

## **IV. PATIENTS ET METHODES**

Nous avons inclus de façon rétrospective l'ensemble des patients suivis dans les services de Neurologie et de Génétique du CHU de Rouen et du service de Neurologie du CHU d'Amiens, atteints de la maladie de Huntington avec un âge de début tardif, soit supérieur ou égal à 60 ans<sup>35</sup>, entre les années 1998 et 2014. Pour ces patients, le diagnostic génétique était confirmé, avec une expansion de triplets CAG>36.

Les données cliniques, neuropsychologiques étaient pour 11 patients issues du protocole REGISTRY, qui est une étude longitudinale internationale de suivi de patients Huntington<sup>81</sup>. Pour 12 patients, les données étaient recueillies d'après les informations du dossier clinique des patients. Les données des dossiers cliniques et du protocole REGISTRY ont été recueillies d'après l'interrogatoire du patient et/ou de sa famille. L'âge de début de la maladie était déterminé grâce à l'interrogatoire du patient et de son entourage (famille/médecin traitant). Il s'agissait de l'âge du premier symptôme observé (moteur, cognitif ou comportement, psychiatrique). Les antécédents personnels et familiaux pour constitution d'un arbre généalogique étaient également recueillies grâce au patient et son entourage.

L'évaluation clinique a été effectuée par un neurologue et comprenait le poids, le calcul de l'IMC (N=10), l'échelle UHDRS (Unified Huntington's Disease Rating Scale)<sup>82</sup> pour le score moteur TMS (Total Motor Score) (N=11). Un sujet sain ayant un score de zéro et le score maximal étant de 124. Elle évalue l'oculomotricité (24), la dysarthrie (4), l'impersistence motrice/protrusion linguale (4), l'habileté et la planification manuelle/épreuve

de luria (4), la bradykinésie (20), la dystonie (20), la rigidité (8), la chorée (28), la marche et l'équilibre (12). Pour 9 patients issus de REGISTRY, une évaluation annuelle du score moteur était disponible pendant un à quatre ans.

L'évaluation neuropsychologique comprenait un MMS (Mini Mental State) (N=4), une échelle de MDRS ( Mattis Dementia Rate Scale) (N=9), une évaluation des fonctions exécutives avec un recueil des fluences verbales formelles (lettre p) et catégorielles (animaux) ainsi qu'un test de Stroop (N=10) à savoir le nombre de mots dénommés en 45 secondes.

L'évaluation psychiatrique (N=11) était effectuée via l'échelle de comportement utilisée dans l'UHDRS regroupant 11 items : état dépressif, dévalorisation/culpabilité, anxiété, idées suicidaires, agressivité, irritabilité, obsession/persévérations idéiques, comportement compulsif, idées délirantes, hallucinations et apathie. Pour chaque item étaient notées la fréquence et la sévérité des symptômes avec une cotation de zéro (absent, peu sévère) à quatre (présent, très sévère). Le score maximal étant de 88.

Une évaluation de l'autonomie était réalisée via l'échelle d'autonomie de l'UHDRS (N= 11) allant de zéro (grabataire) à 100 (autonome). L'évaluation était faite par le patient lui-même et par sa famille.

## **V. RESULTATS**

Vingt-trois patients atteints de maladie de Huntington avec un âge de début supérieur ou égal à 60 ans ont été collectés dont 11 issus de la cohorte REGISTRY. Tous étaient d'origine caucasienne. La répartition était de 14 femmes et neuf hommes.

Dix patients (43,5%) avaient au moins une comorbidité vasculaire : hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète.

L'âge moyen de début était de 66 ans, le plus jeune patient étant diagnostiqué à 60 ans et le plus âgé à 84 ans. Le délai diagnostique était d'environ sept ans. Dix patients (43,5%) n'avaient aucun antécédent familial. Pour ceux ayant un antécédent familial au premier degré de MH, l'âge de début moyen chez les parents était 58,5 ans. La transmission était pour neuf patients (69,2%) d'origine maternelle. Le nombre moyen de répétition de triplets était de 40,6 sur le premier allèle et de 18,3 sur le deuxième allèle.

La présentation clinique initiale était motrice chez 15 patients (65,3%). Au moment du diagnostic, 22 patients (95,6%) présentaient des symptômes moteurs dont 15 (68,2%) avaient des mouvements choréiques. Quatorze patients (60,9%) avait présenté ou présentaient des troubles psychiatriques. Quinze patients (65,2%) avaient une atteinte cognitive (Tableau 1).

*Tableau 1. Caractéristiques démographiques, cliniques et génétiques de l'ensemble des patients.*

<b>Sexe (H/F)</b>	9/14
<b>Age début (ans)</b>	66 ± 6,7 (60-84)
<b>Histoire familiale (%)</b>	13 (56,5%)
- mère	9 (69,2%)
- père	4 (30,8%)
<b>Age début chez les parents (ans)</b>	59 ± 9,4 (40-70)
<b>1<sup>er</sup> symptômes (%)</b>	
- moteurs	15 (65,3%)
- psychiatriques	3 (13%)
- troubles cognitifs	2 (8,7%)
- mixte	3 (13%)
<b>Symptômes présents lors du diagnostic (%)</b>	
moteurs	22 (95,6%)
psychiatriques	14 (60,9%)
troubles cognitifs	15 (65,2%)
<b>CAG 1</b>	40,6 ± 1 (38-42)
<b>CAG 2</b>	18,3 ± 2,6 (14-24)

CAG : cytosine adénine guanine

### **1) Evaluation motrice**

#### **a) résultats moteurs**

Vingt-deux patients (95,6%) présentaient des symptômes moteurs. Parmi les 15 patients (68,2%) présentant des mouvements choréiques, six patients (27,3%) avaient une atteinte généralisée, deux patients (9,1%) avaient une atteinte orofaciale isolée. Aucun des patients ne présentait une hémichorée.



Les troubles oculomoteurs avec anomalies des saccades étaient présents chez 20 (90,9%) patients, 12 patients étaient dysarthriques (54,5%), 10 patients (45,4%) présentaient des difficultés à la protrusion linguale, 14 patients (63,6%) avaient une bradykinésie, quatre patients (18,2%) avaient une rigidité extra pyramidale. Quatre patients (18,2%) présentaient une dystonie, 17 patients (77,3%) avaient des troubles de la marche et de l'équilibre. Tous les patients avaient des difficultés dans la réalisation de mouvements alternatifs (épreuve de luria).

Sur le plan moteur, les patients issus de REGISTRY avaient une atteinte plutôt modérée avec un score moteur TMS de l'UHDRS à 44, avec un score minimum à 18 (patient 4) et maximal à 85 (patient 11) (Tableau 3a).

#### b) évaluation annuelle du score moteur TMS

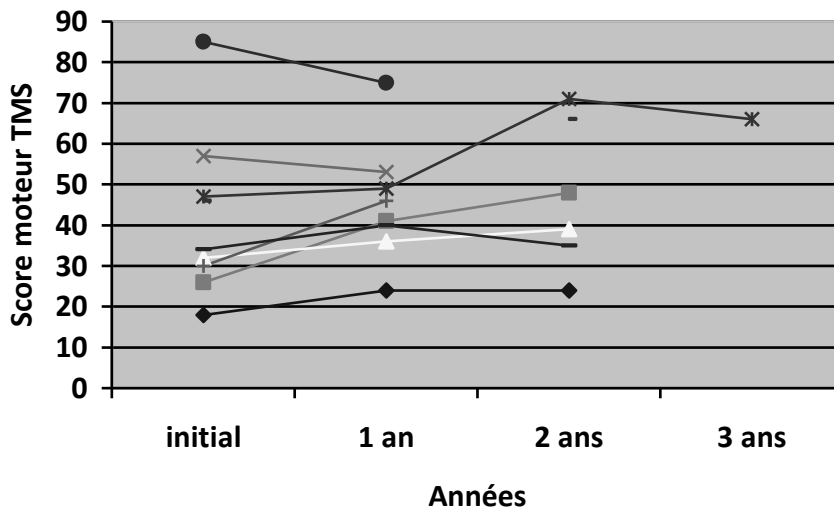
Trois des neuf patients ayant une évaluation annuelle du score moteur s'amélioraient à un an, deux patients étaient stables dans le temps après aggravation initiale (Tableau 2).

**Tableau 2.** *Evaluation annuelle du score moteur TMS (REGISTRY)*

<b>Patients</b>	<b>UHDRS initial</b>	<b>UHDRS 1 an</b>	<b>UHDRS 2 ans</b>	<b>UHDRS 3 ans</b>
1	18	24	24	NA
4	26	41	48	NA
5	32	36	39	NA
6	57	53	NA	NA
7	47	49	71	66
8	85	75	NA	NA
9	30	46	NA	NA
10	46	NA	66	NA
11	34	40	35	NA

NA : données manquantes

**Figure 4.** Evaluation annuelle du score moteur TMS (REGISTRY)



## **2 ) Evaluation des troubles du comportement et des troubles psychiatriques** (Tableau 3a)

Parmi les 14 patients avec troubles psychiatriques, cinq patients (35,7%) avaient un syndrome dépressif, cinq patients (35,7%) présentaient une irritabilité, un patient était violent (7,1%), neuf patients étaient apathiques (64,3%), quatre patients présentaient un trouble obsessionnel compulsif (28,6%), un patient était psychotique (7,1%). Aucun des patients n'avait un antécédent de suicide ou tentative de suicide.

Les patients avaient un score moyen de 8 sur l'échelle composite d'évaluation des troubles psychiatriques avec au premier plan un syndrome dépressif, une anxiété, une irritabilité.

## **3) Evaluation des fonctions cognitives**

Quinze patients (65,2%) avaient une atteinte cognitive. Deux patients sur trois et cinq patients sur neuf avaient respectivement un MMS et un score MDRS pathologiques (Tableau 3b). Les sous scores de la MDRS "initiation" et "mémoire" étaient principalement

pathologiques pour cinq patients. Les fluences formelles et catégorielles étaient également pathologiques pour sept patients (70%), tout comme le test de Stroop altéré chez six patients (60%) (Tableau 3a).

#### **4) Evaluation de l'autonomie** (Tableau 3a)

Les patients issus de REGISTRY avaient un score moyen de 66 sur l'échelle d'autonomie. Seuls deux patients sur 11 (18,2%) étaient considérés comme très dépendants avec une échelle d'autonomie < à 30.

#### **5) Evolution de la maladie**

Quatre patients sont décédés. Le patient 2 est décédé à 81 ans d'une complication infectieuse d'escarre, soit une durée d'évolution de 12 ans, la patiente 19 est décédée à 88 ans des suites de son myélome, soit une durée d'évolution de quatre ans. Les patients 5 et 6 sont décédés respectivement à l'âge de 76 et 78 ans, soit une durée d'évolution de 14 et 13 ans. Nous n'avons pas d'informations sur les causes de leur décès. Concernant les autres patients, les informations sont manquantes.

#### **6) IMC**

Les patients pour lesquels une évaluation de l'IMC était disponible avaient un IMC normal (22,6).

**Tableau 3a.** *Evaluation clinique et neuropsychologique des patients issus de REGISTRY.*

<b>Patients</b>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<b>Age de début (ans)</b>	84	69	64	60	62	65	61	65	68	72	64
<b>Age actuel/décès (ans)</b>	88/..	../81	70/..	64/..	../76	../78	72/..	77/..	75/..	79/..	82/..
<b>Sexe</b>	f	m	m	f	f	m	m	f	f	f	f
<b>CAG 1</b>	40	39	42	42	40	41	41	41	42	39	41
<b>CAG 2</b>	17	14	18	21	17	NA	NA	17	18	24	NA
<b>Score psy (88)</b>	1	9	24	5	18	5	6	2	2	9	5
<b>Score TMS (124)</b>	30	46	34	18	74	37	26	32	57	47	85
<b>MDRS (144)</b>	<b>113</b>	<b>123</b>	135	NA	<b>106</b>	NA	NA	<b>99</b>	NA	NA	NA
Attention	36	37	36	NA	35	NA	NA	33	NA	NA	NA
Initiation	<b>21</b>	30	33	NA	<b>11</b>	NA	NA	<b>22</b>	NA	NA	NA
Construction	6	5	6	NA	<b>0</b>	NA	NA	4	NA	NA	NA
Concepts	36	34	39	NA	<b>31</b>	NA	NA	<b>29</b>	NA	NA	NA
Mémoire	<b>14</b>	<b>17</b>	21	NA	20	NA	NA	<b>11</b>	NA	NA	NA
<b>Fluences</b>											
Catégorielles	<b>8</b>	20	<b>7</b>	<b>4</b>	*	*	<b>3</b>	<b>7</b>	*	<b>8</b>	NA
Formelles	<b>18</b>	27	14	*	<b>9</b>	<b>11</b>	23	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	NA
<b>Stroop</b>											
Score déno	<b>33</b>	38	37	65	<b>17</b>	<b>30</b>	<b>33</b>	<b>19</b>	<b>22</b>	38	NA
Erreurs déno	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA
Temps interférence	11	NA	11	37	0	7	14	10	9	17	NA
Erreurs interférence	6	NA	0	1	0	0	0	1	1	6	NA
<b>Autonomie (100)</b>	75	65	90	100	25	65	90	70	55	70	30

NA : données manquantes

TMS : Total motor score ; MDRS : Mattis Dementia Rate Scale ; CAG : cytosine adénine guanine. Les chiffres en gras indiquent les scores pathologiques en fonction de l'âge du patient et de son niveau scolaire antérieur.

**Tableau 3b.** *Evaluation neuropsychologique et clinique des patients issus des dossiers médicaux.*

Patients	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
<b>Age de début (ans)</b>	64	60	60	60	73	64	67	84	62	62	67	64
<b>Age actuel/décès (ans)</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	../88	64/..	NA	NA	NA
<b>Sexe</b>	f	m	f	f	f	f	f	f	m	m	m	m
<b>CAG 1</b>	40	42	41	38	41	41	41	40	40	40	40	41
<b>CAG 2</b>	NA	NA	17	NA	NA	NA	NA	18	20	NA	NA	NA
<b>MMS (30)</b>	NA	NA	<b>21</b>	NA	<b>16</b>	<b>23</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>MDRS (144)</b>	133	<b>104</b>	NA	<b>126</b>	NA	<b>130</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Attention	35	<b>30</b>	NA	35	NA	36	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Initiation	34	<b>21</b>	NA	31	NA	<b>31</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Construction	5	4	NA	6	NA	5	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Concepts	36	32	NA	37	NA	36	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mémoire	23	<b>17</b>	NA	<b>17</b>	NA	22	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NA : données manquantes.

MMS : Mini Mental State ; MDRS : Mattis Dementia Rate Scale ; CAG : cytosine adénine guanine. Les chiffres en gras indiquent les scores pathologiques en fonction de l'âge du patient et de son niveau scolaire antérieur.

## **VI. DISCUSSION**

Nous avons identifié dans notre étude vingt-trois patients avec un âge de début supérieur ou égal à 60 ans. Peu de séries de Huntington séniles ont été rapportées jusqu'à maintenant, la plus importante et plus récente série rapportée étant celle de Koutsis<sup>36</sup> qui comprenait 41 cas.

La présentation clinique initiale était dans 65,3% des cas motrices avec 78,9% des patients présentant des mouvements choréiques au moment du diagnostic, en accord avec les précédentes études de cas à début tardif de maladie de Huntington où la chorée était rapportée comme le symptôme prédominant dans environ 85% des cas<sup>35,36</sup>. La chorée était principalement généralisée (26,3%) ou orofaciale (9,1%) et aucun des patients ne présentait d'hémichorée. Ces résultats sont cohérents avec ceux de Koutsis<sup>36</sup> qui retrouvait 51,2% de chorée généralisée, 2,4% de chorée orofaciale et aucun cas d'hémichorée. De même, parmi les signes moteurs, nous avons également observé que les troubles posturaux étaient présents chez 57,9% des patients, ce qui peut majorer le risque de chutes. Ces chutes sont d'origine pluri factorielle<sup>11</sup>. En effet il a été montré que les chutes chez les patients atteints de MH étaient la résultante des mouvements choréiques en particulier du tronc, de la bradykinésie responsable d'une modification de la hauteur du pas, de troubles du comportement à type d'agressivité et de troubles cognitifs notamment attentionnels, les chutes survenant la plupart du temps dans des situations de tâches multiples<sup>83</sup>. Ceci est un résultat important à souligner compte tenu des conséquences potentielles des chutes chez ces patients âgés et de la nécessité d'une prévention optimale.

Dans notre étude, 65,2% des patients présentaient des troubles cognitifs. Dans la

littérature, les troubles les plus fréquents concernent les troubles attentionnels, des troubles du jugement, une réduction des fluences verbales et des troubles dysexécutifs alors que la mémoire, l'orientation et le langage sont généralement préservés<sup>35</sup>. L'épreuve initiation de la MDRS était pathologique pour cinq patients, en faveur de l'atteinte dysexécutive, tout comme la diminution des fluences verbales et du nombre de mots dénommés au test de Stroop. Nos patients avaient en revanche peu de troubles attentionnels. Le sous score mémoire était également altéré chez cinq patients. Plusieurs études ont mis en évidence une altération des fonctions mnésiques chez les patients MH pouvant être très précoce, en particulier aux dépens de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique<sup>17</sup>. Par ailleurs, la co-existence de la maladie d'Alzheimer et de la maladie de Huntington a également été évoquée dans de rares études neuropathologiques post mortem<sup>84,85</sup>. Dans l'étude de Lipe<sup>35</sup>, trois patients atteints de maladie de Huntington présentaient une atteinte cognitive plus globale et des lésions typiques de maladie d'Alzheimer ont été mises en évidence à l'autopsie. On peut se poser la question chez la patiente 1 avec âge de début à 84 ans étant donné les résultats des tests car la mémoire est très altérée. Un cas de Huntington avec présentation clinique initiale évocatrice de maladie d'Alzheimer a également été rapporté par Bürger<sup>86</sup>, soulignant toute la difficulté d'évoquer le diagnostic de maladie de Huntington chez ces patients âgés avec atteinte cognitive au premier plan. Il n'existe à notre connaissance aucune étude portant sur le dosage des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le liquide céphalo-rachidien de ces patients Huntington avec atteinte cognitive au premier plan mais cela pourrait représenter un atout diagnostique.

Sur le plan psychiatrique, malgré la fréquence élevée de suicide entre 8-20%<sup>20</sup> souvent rapportée chez les patients MH, aucun de nos patients n'avait un antécédent de pathologie suicidaire. Nos résultats concernant la prévalence de l'apathie (65,3%), l'irritabilité et le syndrome dépressif (35,7%) étaient en accord avec les données des études précédentes<sup>19</sup>. Nos

patients présentaient globalement une atteinte psychiatrique peu sévère avec un score global de huit sur l'échelle psychiatrique de l'UHDRS. Dans l'étude de Koutsis<sup>36</sup>, les patients MH à début tardif avaient en effet moins de manifestations psychiatriques que les patients MH plus jeunes (53,7% versus 67,9%, p 0,079).

Depuis les premières publications sur ces formes tardives, il avait été admis que l'évolution de la MH était moins sévère et plus lente<sup>32,34</sup> mais avec une durée plus courte de la maladie. Néanmoins, il s'agissait d'études observationnelles. Dans notre population, l'atteinte était plutôt modérée avec une échelle moyenne d'indépendance à 66/100 et deux patients très dépendants (18,2%). Des études plus récentes<sup>35</sup> ont montré que l'atteinte pouvait être de sévérité variable et que l'âge avait une influence sur la durée d'évolution de la maladie<sup>87,88</sup>. En effet, les patients âgés ont souvent plus de comorbidités notamment vasculaires et cancéreuses qui peuvent influencer sur l'âge de décès. Dans le même sens, Rosenblatt<sup>88</sup> a récemment montré que pour un même nombre donné de répétition de triplets CAG, les patients âgés avaient un score moteur plus sévère et étaient plus dépendants. En accord avec ces résultats, nos patients avaient 43,5% de comorbidités vasculaires. D'autre part, concernant la durée d'évolution de la maladie, Foroud<sup>87</sup> a montré qu'elle était plus courte pour les formes juvéniles et tardives. Les patients pour lesquels nous disposons des données sur l'âge actuel ou de décès nous permettent d'observer une durée d'évolution de la maladie un peu plus courte que celle des cas de MH classiques (12-13 ans versus 17-20 ans).

La corrélation négative entre le nombre de répétitions de triplets CAG et l'âge de début de la maladie a été rapportée de nombreuses fois<sup>35,36,42</sup> avec un nombre moyen de triplets souvent supérieur à 40. Néanmoins, Kremer<sup>33</sup> a retrouvé qu'au-delà de 60 ans, l'influence du nombre de répétitions de triplets dans l'âge de début semblait s'atténuer. Dans notre étude, le



nombre moyen de répétition était de 40,2 avec un écart type entre 38 et 42. Nos deux patientes les plus âgées avec un début à 84 ans ayant toutes deux un nombre de répétition à 40, et la plus jeune avec un début à 60 ans ayant un nombre de répétition à 38. Les trois patients avec un nombre de triplets à 42 avaient un âge de début à 60, 64 et 68 ans.

43,5% des patients de notre étude n'avaient aucun antécédent familial. Pour ces patients, il s'agissait du premier cas de la famille alors que la présence d'antécédents familiaux est souvent un argument fort en faveur du diagnostic de maladie de Huntington. Ce chiffre varie selon les différentes études<sup>35,36</sup> (30,3-68%) en fonction notamment du mode de recrutement des patients. Pour les patients ayant un antécédent familial, la transmission était maternelle dans 69,2% des cas. De nombreuses études<sup>32,89</sup> ont mis en évidence une prépondérance d'antécédents maternels dans ces formes à début tardif, évoquant l'influence du sexe des ascendants dans le nombre de répétition de triplets CAG transmis. En effet, il a été prouvé que lors de la spermatogénèse, il existait une tendance à l'expansion et à l'inverse, une contraction pouvait être observée lors de l'ovogénèse. Cependant, pour quatre patients, il s'agissait d'une transmission paternelle. Même si nous ne disposons pas de résultats génétiques chez les pères, on peut penser qu'il n'y a pas eu d'expansion. Il est à noter également que l'âge de début moyen de la maladie chez les parents était plus jeune ce qui va contre le phénomène d'anticipation classiquement rapporté.

Nous n'avons pas d'information exhaustive sur l'existence de patients Huntington dans la descendance de ces cas tardifs. L'information a été systématiquement donnée au patient sur le risque de transmission de la maladie à sa descendance. Un conseil génétique a été systématiquement proposé. Nous n'avons pas d'information sur le nombre de diagnostics présymptomatiques proposés à la suite des diagnostics de ces 23 patients Huntington à début

tardif. Cette prise en charge particulièrement difficile doit être faite par les services de génétiques à la suite du diagnostic, ce qui sous-entend une collaboration étroite entre les neurologues et les généticiens. Le diagnostic doit être proposé et fait dans des centres à proximité des centres de génétique qui peuvent prendre le relai pour le conseil génétique.

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective. De ce fait, l'évaluation n'a donc pas été standardisée et les échelles d'évaluation diffèrent entre les deux séries de patients avec des données manquantes et des résultats hétérogènes. De même nous ne disposons pas d'informations sur le suivi et l'évolution de ces patients ni sur leurs descendants. Enfin, un des principaux biais de notre étude, commun aux études portant sur ces cas tardifs de MH, concerne la sélection des patients avec la difficulté de définir avec exactitude l'âge de début de la maladie.

## **VII. CONCLUSION**

Notre travail a porté sur la description de 23 cas de MH tardifs. Ce diagnostic n'est pas facilement évoqué lorsque les symptômes commencent après 60 ans et il est important d'en connaître les spécificités cliniques. Ces formes à début tardif sont de sévérité variable et de durée probablement plus courte compte tenu des comorbidités. Les symptômes moteurs sont constants avec des mouvements choréiques généralement au premier plan mais aussi des troubles de l'équilibre et de la posture pouvant avoir de graves conséquences en terme de chutes. Les troubles cognitifs sont également prépondérants avec une possible coexistence de la maladie d'Alzheimer. En revanche les troubles psychiatrique et du comportement semblent être moins marqués.

En conclusion, il est primordial d'évoquer le diagnostic de maladie de Huntington devant des symptômes moteurs et/ou une atteinte cognitive et/ou psychiatrique même en l'absence d'histoire familiale, y compris à un âge avancé même au-delà de 80 ans. Il est important de porter un diagnostic chez ces patients compte tenu de l'enjeu pour les descendants. Le diagnostic ne peut être confirmé qu'avec une analyse génétique qui nécessite une collaboration étroite entre les neurologues et les généticiens pour la prise en charge du patient et le conseil génétique de sa famille

## VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Walker, F. O. Huntington's disease. *Lancet Lond. Engl.* **369**, 218–228 (2007).
2. Roos, R. A. C. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J. Rare Dis.* **5**, 40 (2010).
3. Huntington, G. On chorea. *Med Surg Rep* **26**, (1872).
4. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell* **72**, 971–983 (1993).
5. Roze, E., Betuing, S., Deyts, C., Vidailhet, M. & Caboche, J. [Pathophysiology of Huntington's disease: an update]. *Rev. Neurol. (Paris)* **164**, 977–994 (2008).
6. Vinther-Jensen, T. *et al.* A clinical classification acknowledging neuropsychiatric and cognitive impairment in Huntington's disease. *Orphanet J. Rare Dis.* **9**, 114 (2014).
7. Paulsen, J. S. *et al.* Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **79**, 874–880 (2008).
8. Tabrizi, S. J. *et al.* Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol.* **8**, 791–801 (2009).
9. Aylward, E. H. *et al.* Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington disease. *Neurology* **63**, 66–72 (2004).
10. Duff, K. *et al.* Mild cognitive impairment in prediagnosed Huntington disease. *Neurology* **75**, 500–507 (2010).
11. Reilmann, R., Leavitt, B. R. & Ross, C. A. Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **29**, 1335–1341 (2014).

12. Blekher, T. M. *et al.* Oculomotor control in asymptomatic and recently diagnosed individuals with the genetic marker for Huntington's disease. *Vision Res.* **44**, 2729–2736 (2004).
13. Orth, M. *et al.* Observing Huntington's Disease: the European Huntington's Disease Network's REGISTRY. *PLoS Curr.* **2**, RRN1184 (2010).
14. Kirkwood, S. C., Su, J. L., Conneally, P. & Foroud, T. Progression of symptoms in the early and middle stages of Huntington disease. *Arch. Neurol.* **58**, 273–278 (2001).
15. Peavy, G. M. *et al.* Cognitive and functional decline in Huntington's disease: dementia criteria revisited. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **25**, 1163–1169 (2010).
16. Paulsen, J. S. Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **11**, 474–483 (2011).
17. Montoya, A. *et al.* Episodic memory impairment in Huntington's disease: a meta-analysis. *Neuropsychologia* **44**, 1984–1994 (2006).
18. McCusker, E. & Loy, C. T. The many facets of unawareness in huntington disease. *Tremor Hyperkinetic Mov. N. Y. N* **4**, 257 (2014).
19. Van Duijn, E., Kingma, E. M. & van der Mast, R. C. Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **19**, 441–448 (2007).
20. Hubers, A. A. M. *et al.* Suicidal ideation in a European Huntington's disease population. *J. Affect. Disord.* **151**, 248–258 (2013).
21. Dale, M. & van Duijn, E. Anxiety in Huntington's Disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* appineuropsych14100265 (2015). doi:10.1176/appi.neuropsych.14100265
22. Van Duijn, E. *et al.* Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **85**, 1411–1418 (2014).

23. Aziz, N. A. *et al.* Weight loss in Huntington disease increases with higher CAG repeat number. *Neurology* **71**, 1506–1513 (2008).
24. Djoussé, L. *et al.* Weight loss in early stage of Huntington's disease. *Neurology* **59**, 1325–1330 (2002).
25. Myers, R. H. *et al.* Factors associated with slow progression in Huntington's disease. *Arch. Neurol.* **48**, 800–804 (1991).
26. Saleh, N. *et al.* Neuroendocrine disturbances in Huntington's disease. *PloS One* **4**, e4962 (2009).
27. Geevasinga, N., Richards, F. H., Jones, K. J. & Ryan, M. M. Juvenile Huntington disease. *J. Paediatr. Child Health* **42**, 552–554 (2006).
28. Ribaï, P. *et al.* Psychiatric and cognitive difficulties as indicators of juvenile huntington disease onset in 29 patients. *Arch. Neurol.* **64**, 813–819 (2007).
29. Quarrell, O. W. J. *et al.* Managing juvenile Huntington's disease. *Neurodegener. Dis. Manag.* **3**, (2013).
30. Gonzalez-Alegre, P. & Afifi, A. K. Clinical characteristics of childhood-onset (juvenile) Huntington disease: report of 12 patients and review of the literature. *J. Child Neurol.* **21**, 223–229 (2006).
31. Nicolas, G. *et al.* Juvenile Huntington disease in an 18-month-old boy revealed by global developmental delay and reduced cerebellar volume. *Am. J. Med. Genet. A.* **155A**, 815–818 (2011).
32. Myers, R. H. *et al.* Late onset of Huntington's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **48**, 530–534 (1985).
33. Kremer, B. *et al.* Molecular analysis of late onset Huntington's disease. *J. Med. Genet.* **30**, 991–995 (1993).

34. James, C. M., Houlihan, G. D., Snell, R. G., Cheadle, J. P. & Harper, P. S. Late-onset Huntington's disease: a clinical and molecular study. *Age Ageing* **23**, 445–448 (1994).
35. Lipe, H. & Bird, T. Late onset Huntington Disease: clinical and genetic characteristics of 34 cases. *J. Neurol. Sci.* **276**, 159–162 (2009).
36. Koutsis, G., Karadima, G., Kladi, A. & Panas, M. Late-onset Huntington's disease: diagnostic and prognostic considerations. *Parkinsonism Relat. Disord.* **20**, 726–730 (2014).
37. Gusella, J. F. *et al.* A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* **306**, 234–238 (1983).
38. Reiner, A., Dragatsis, I. & Dietrich, P. Genetics and neuropathology of Huntington's disease. *Int. Rev. Neurobiol.* **98**, 325–372 (2011).
39. Semaka, A. *et al.* CAG size-specific risk estimates for intermediate allele repeat instability in Huntington disease. *J. Med. Genet.* **50**, 696–703 (2013).
40. Andrich, J. *et al.* Huntington's disease as caused by 34 CAG repeats. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **23**, 879–881 (2008).
41. Kenney, C., Powell, S. & Jankovic, J. Autopsy-proven Huntington's disease with 29 trinucleotide repeats. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **22**, 127–130 (2007).
42. Rosenblatt, A. *et al.* The association of CAG repeat length with clinical progression in Huntington disease. *Neurology* **66**, 1016–1020 (2006).
43. Djoussé, L. *et al.* Interaction of normal and expanded CAG repeat sizes influences age at onset of Huntington disease. *Am. J. Med. Genet. A.* **119A**, 279–282 (2003).
44. Lee, J.-M. *et al.* CAG repeat expansion in Huntington disease determines age at onset in a fully dominant fashion. *Neurology* **78**, 690–695 (2012).

45. Klempíř, J. *et al.* The number of CAG repeats within the normal allele does not influence the age of onset in Huntington's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **26**, 125–129 (2011).
46. Gusella, J. F., MacDonald, M. E. & Lee, J.-M. Genetic modifiers of Huntington's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **29**, 1359–1365 (2014).
47. Li, J.-L. *et al.* A genome scan for modifiers of age at onset in Huntington disease: The HD MAPS study. *Am. J. Hum. Genet.* **73**, 682–687 (2003).
48. MacDonald, M. E. *et al.* Evidence for the GluR6 gene associated with younger onset age of Huntington's disease. *Neurology* **53**, 1330–1332 (1999).
49. Rubinsztein, D. C. *et al.* Genotypes at the GluR6 kainate receptor locus are associated with variation in the age of onset of Huntington disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **94**, 3872–3876 (1997).
50. Metzger, S. *et al.* Huntingtin-associated protein-1 is a modifier of the age-at-onset of Huntington's disease. *Hum. Mol. Genet.* **17**, 1137–1146 (2008).
51. Squitieri, F., Frati, L., Ciarmiello, A., Lastoria, S. & Quarrell, O. Juvenile Huntington's disease: does a dosage-effect pathogenic mechanism differ from the classical adult disease? *Mech. Ageing Dev.* **127**, 208–212 (2006).
52. Michalik, A. & Van Broeckhoven, C. Pathogenesis of polyglutamine disorders: aggregation revisited. *Hum. Mol. Genet.* **12 Spec No 2**, R173–186 (2003).
53. Gutekunst, C. A. *et al.* Nuclear and neuropil aggregates in Huntington's disease: relationship to neuropathology. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **19**, 2522–2534 (1999).
54. Martindale, D. *et al.* Length of huntingtin and its polyglutamine tract influences localization and frequency of intracellular aggregates. *Nat. Genet.* **18**, 150–154 (1998).



55. Saudou, F., Finkbeiner, S., Devys, D. & Greenberg, M. E. Huntingtin acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with the formation of intranuclear inclusions. *Cell* **95**, 55–66 (1998).
56. Harjes, P. & Wanker, E. E. The hunt for huntingtin function: interaction partners tell many different stories. *Trends Biochem. Sci.* **28**, 425–433 (2003).
57. Li, S.-H. & Li, X.-J. Huntingtin-protein interactions and the pathogenesis of Huntington's disease. *Trends Genet. TIG* **20**, 146–154 (2004).
58. Zuccato, C. *et al.* Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science* **293**, 493–498 (2001).
59. Vonsattel, J. P. *et al.* Neuropathological classification of Huntington's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **44**, 559–577 (1985).
60. Vonsattel, J. P. G. Huntington disease models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **115**, 55–69 (2008).
61. Stober, T., Wussow, W. & Schimrigk, K. Bicaudate diameter--the most specific and simple CT parameter in the diagnosis of Huntington's disease. *Neuroradiology* **26**, 25–28 (1984).
62. Paulsen, J. S. *et al.* fMRI biomarker of early neuronal dysfunction in presymptomatic Huntington's Disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **25**, 1715–1721 (2004).
63. Rosas, H. D. *et al.* Striatal volume loss in HD as measured by MRI and the influence of CAG repeat. *Neurology* **57**, 1025–1028 (2001).
64. De la Monte, S. M., Vonsattel, J. P. & Richardson, E. P. Morphometric demonstration of atrophic changes in the cerebral cortex, white matter, and neostriatum in Huntington's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **47**, 516–525 (1988).
65. Ahmad, R. *et al.* PET imaging shows loss of striatal PDE10A in patients with Huntington disease. *Neurology* **82**, 279–281 (2014).

66. Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology* **66**, 366–372 (2006).
67. Videnovic, A. Treatment of huntington disease. *Curr. Treat. Options Neurol.* **15**, 424–438 (2013).
68. Vattakatuchery, J. J. & Kurien, R. Acetylcholinesterase inhibitors in cognitive impairment in Huntington’s disease: A brief review. *World J. Psychiatry* **3**, 62–64 (2013).
69. Shannon, K. M. & Frint, A. Therapeutic advances in Huntington’s Disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* (2015). doi:10.1002/mds.26331
70. Huntington Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington’s disease. *Neurology* **57**, 397–404 (2001).
71. Landwehrmeyer, G. B. *et al.* Riluzole in Huntington’s disease: a 3-year, randomized controlled study. *Ann. Neurol.* **62**, 262–272 (2007).
72. Raptor Announces Clinical Results With RP103 in Huntington’s Disease Phase 2/3 Trial (NASDAQ:RPTP). at <<http://ir.raptorpharma.com/releasedetail.cfm?releaseid=826962>>
73. Spiegel, E. A. & Wycis, H. T. Thalamotomy and pallidotomy for treatment of choreic movements. *Acta Neurochir. (Wien)* **2**, 417–422 (1952).
74. Gonzalez, V. *et al.* Deep brain stimulation for Huntington’s disease: long-term results of a prospective open-label study. *J. Neurosurg.* **121**, 114–122 (2014).
75. Kendall, A. L., Hantraye, P. & Palfi, S. Striatal tissue transplantation in non-human primates. *Prog. Brain Res.* **127**, 381–404 (2000).
76. Dunnett, S. B., Isacson, O., Sirinathsingji, D. J., Clarke, D. J. & Björklund, A. Striatal grafts in rats with unilateral neostriatal lesions--III. Recovery from dopamine-dependent motor asymmetry and deficits in skilled paw reaching. *Neuroscience* **24**, 813–820 (1988).

77. Bachoud-Lévi, A. C. *et al.* Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's disease after neural transplantation. *Lancet Lond. Engl.* **356**, 1975–1979 (2000).
78. Bachoud-Lévi, A.-C. *et al.* Effect of fetal neural transplants in patients with Huntington's disease 6 years after surgery: a long-term follow-up study. *Lancet Neurol.* **5**, 303–309 (2006).
79. Paganini, M. *et al.* Fetal striatal grafting slows motor and cognitive decline of Huntington's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **85**, 974–981 (2014).
80. Cicchetti, F. *et al.* Mutant huntingtin is present in neuronal grafts in Huntington disease patients. *Ann. Neurol.* **76**, 31–42 (2014).
81. Orth, M. *et al.* Observing Huntington's disease: the European Huntington's Disease Network's REGISTRY. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **82**, 1409–1412 (2011).
82. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **11**, 136–142 (1996).
83. Grimbergen, Y. A. M. *et al.* Falls and gait disturbances in Huntington's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **23**, 970–976 (2008).
84. Jellinger, K. A. Alzheimer-type lesions in Huntington's disease. *J. Neural Transm. Vienna Austria 1996* **105**, 787–799 (1998).
85. Davis, M. Y., Keene, C. D., Jayadev, S. & Bird, T. The co-occurrence of Alzheimer's disease and Huntington's disease: a neuropathological study of 15 elderly Huntington's disease subjects. *J. Huntingt. Dis.* **3**, 209–217 (2014).
86. Bürger, K., Mergner, R., Arbusow, V., Padberg, F. & Hampel, H. [Late onset Huntington's disease - a differential diagnosis of Alzheimer's disease]. *Nervenarzt* **73**, 870–873 (2002).