



HAL
open science

Maladie de Huntington juvénile et les difficultés rencontrées par les enfants non symptomatiques vivants dans une famille touchée par la maladie

Minh Hanh Phan

► **To cite this version:**

Minh Hanh Phan. Maladie de Huntington juvénile et les difficultés rencontrées par les enfants non symptomatiques vivants dans une famille touchée par la maladie. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02171131

HAL Id: dumas-02171131

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02171131>

Submitted on 2 Jul 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 109

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Maladie de Huntington juvénile et les difficultés rencontrées
par les enfants non symptomatiques vivants dans
une famille touchée par la maladie

Présentée et soutenue publiquement
le 21 juin 2018

Par

Minh Hanh PHAN

Née le 30 juillet 1988 à Hanoï (Vietnam)

Dirigée par Mme Le Professeur Diana Rodriguez, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Thierry Billette de Villemeur, PU-PHPrésident

Mme Le Professeur Isabelle Desguerre, PU-PH

Mme Le Docteur Katia Youssov, PH

Remerciements

À Pr Rodriguez, pour m'avoir confié et dirigé ce travail, m'avoir aidé dans sa réalisation à chaque moment, pour votre patience,

À Pr Billette, pour avoir accepté de juger mon travail et m'avoir encouragé à chaque instant

À Pr Desguerre et Dr Youssef, pour avoir répondu à ma demande et votre disponibilité.

À toutes celles et ceux qui ont permis ce travail possible

À Sandrine, Stéphanie B.

À tous les membres du service de neurologie et génétique qui m'ont toujours encouragé, pour votre bienveillance et votre sourire : Stéphanie, Marie Christine, Michèle, Sandra, Cyril,

Arnaud, Marie Claire, Safia, Cécile P., Cécile F., Marilyne, Sophie...

À mes collègues à Jossigny qui m'ont encouragé et laissé du temps : Dr Chalvon, Hélène, Marius, Placide, Annie, Nathalie ...

À Pr Jacquemin et Pr Renolleau, qui m'ont accordé leur confiance et sans qui la suite du chemin n'aurait pas été possible.

À mes parents, à grand-frère et Thuc Anh

À Phuong Anh et sa famille, à Yuting, à JC, à Guigui

À Anne-Claire, Cyril, Julien, Sylvana et leurs enfants...

À mes co : Sophie, Amélie, Thibault, Lucile, Jehanne, Clara, Liliane, Clothilde, Servane, Mirna, Sarah, Marion, PY, ... et j'en oublie...

À mes chefs et bien plus que ça : Anne-Sophie, Julie, Marie, Meryl, Agathe, Anne, Oanez, Emmanuel, Dalila, Hélène, Yasmine, Stéphanie,... et j'en oublie...

À Sébastien et Lucie

Table des matières

REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIERES	5
INTRODUCTION	7
I. UNE MALADIE GENETIQUE DOMINANTE	10
II. LES SYMPTOMES CLINIQUES DE LA MALADIE DE HUNTINGTON	11
A) CHEZ L'ADULTE	12
- signes moteurs	12
- troubles cognitifs	13
- troubles psychiatriques et/ou du comportement	13
B) CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT	13
- signes moteurs	13
- troubles cognitifs	15
C) LES DIFFERENTS STADES DE LA MALADIE, CHEZ L'ADULTE	16
III. DIAGNOSTICS RADIOLOGIQUES	17
IV. DIAGNOSTIC GENETIQUE, SYMPTOMATIQUE, PRESYMPTOMATIQUE ET PRENATAL	20
A) DIAGNOSTIC GENETIQUE	20
B) DIAGNOSTIC PRE SYMPTOMATIQUE	21
C) DIAGNOSTIC PRENATAL	22
D) NOUVEAU LOCUS - HDL2	23
V. EVOLUTION NATURELLE	23
VI. CENTRE DE REFERENCE	24
MATERIELS ET METHODES	26
RESULTATS	28
I. LE DIAGNOSTIC DE MH JUVENILE A ETE EVOQUE CHEZ DEUX PATIENTS EN RAISON DE LEUR SYMPTOMATOLOGIE NEUROLOGIQUE, EN L'ABSENCE D'ANTECEDENT FAMILIAL :	29
II. 35 JEUNES AVEC ANTECEDENTS FAMILIAUX DE MH, ONT ETE ADRESSES POUR SUSPICION DE MH JUVENILE :	29
A) DONNEES GENERALES	29
B) DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR, SCOLARITE ET REEDUCATION	32
C) MOTIFS DE CONSULTATION	34
D) SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE	35
E) EXAMENS COMPLEMENTAIRES : IMAGERIE	39
F) TEST GENETIQUE	42
DISCUSSION	47
CONCLUSION	57
BIBLIOGRAPHIE	59
ANNEXE 1	62
ANNEXE 2	63

Introduction

La maladie de Huntington (phenotype MIM number 143100) est une maladie neurodégénérative d'origine génétique rare. Elle peut affecter les gens dans tous les pays du monde, donc d'origines ethniques différentes, mais elle semble être plus présente chez les descendants d'Européens (1) avec une prévalence estimée entre 5 et 10/100 000(1).

Cette maladie a été décrite pour la première fois par Dr George Huntington, en 1872, en collaboration avec son père, à partir des observations de son grand père et son père, médecins de famille suivant des générations successives des familles à East Hampton, Long Island. Il décrit ainsi une forme de chorée, soit des mouvements anormaux involontaires, volontiers héréditaires, chez l'adulte. En effet, cette maladie se manifeste le plus souvent chez l'adulte, entre 35 et 55 ans. Cependant, 10% des patients ont des manifestations qui débutent avant l'âge de 20 ans (1–3), appelé forme juvénile. Plus rare encore, la forme infantile, qui concerne que 1% des patients, chez qui des manifestations cliniques débutent avant l'âge de 10 ans.

Le gène responsable de la maladie fut découvert en 1993, nommé *HTT* (historiquement connu sous le nom de *IT15*), il est situé sur le bras court du chromosome 4. Il code pour une protéine appelée Huntingtine, dont le rôle n'est pas complètement identifié, mais elle intervient dans le développement cérébral ainsi que la survie neuronale. *HTT* possède une région instable dans laquelle une séquence de trois bases (CAG : cytosine, adénine, guanine) est répétée, dans la maladie de Huntington, la mutation est liée à l'expansion de ces triplets CAGs (nombre de CAGs strictement supérieur à 35). En revanche, récemment des mutations hétérozygotes composites de *HTT* ont été rapportées chez des enfants, issus de 2 familles, présentant un trouble du développement évoquant un syndrome Rett (4,5).

La maladie de Huntington (MH) est une maladie autosomique dominante. Les garçons et les filles d'une personne atteinte de maladie de Huntington, ont alors un risque de 50% d'être porteur de cette mutation, donc de développer la maladie un jour.

Cette mutation rend la protéine toxique, la protéine mutée s'accumulant sous la forme d'agrégats dans les neurones de différentes structures, notamment dans le striatum (noyau caudé et putamen) et conduisant à une perte neuronale. Cette atteinte au niveau des neurones situés dans une zone responsable de la planification et du contrôle des mouvements, explique en partie des signes cliniques la maladie. En effet, la maladie de Huntington présente des symptômes cliniques classés en trois groupes : des troubles moteurs, des troubles cognitifs et des troubles psychiatriques. Les troubles moteurs peuvent être une chorée, une dystonie ou des troubles moteurs fines (maladresse, petits gestes incontrôlés...). Les troubles du comportement peuvent commencer par de légers changements dans le comportement, d'humeur, des difficultés relationnelles puis se caractérisent plus nettement par la dépression, l'irritabilité, l'impulsivité... Sur le plan cognitif, les troubles d'attention, les oublis, ainsi que leur retentissement sur le plan scolaire ou professionnel sont notés.

Outre le test génétique, des éléments radiologiques (TDM ou IRM) peuvent également aider le clinicien à poser le diagnostic, puisque le diagnostic à ce jour se pose sur un faisceau d'argument clinique, radiologique et biologique.

La forme juvénile présente quelques particularités par rapport à la forme la plus fréquente (90%) débutant à l'âge adulte. De plus à l'âge pédiatrique, la rareté des formes symptomatiques pose des problèmes de diagnostic différentiels spécifiques et conduit à une grande prudence face à la prescription et l'interprétation du test moléculaire de MH. D'autre part, de nombreux enfants vivants dans une famille touchée par la maladie de Huntington peuvent présenter des symptômes faisant craindre une maladie Huntington juvénile mais

témoignant de symptômes « secondaires à la situation familiale » comme cela a été décrit dans d'autres pathologies psychiatriques parentales.

Ces différentes problématiques seront abordées dans ce travail issu de l'expérience du Centre de Référence Maladie Rare (CRMR) maladie de Huntington pédiatrique.

I. Une maladie génétique dominante

Le gène responsable de la maladie se situe sur le bras court du chromosome 4, au locus 4p16.3, nommé *HTT* (locus MIM number 613004), mesure 170 kB et contient 67 exons. Il code pour une protéine appelée Huntingtine, comportant 3144 acides aminés, avec un poids moléculaire de 350 kDa.

Il s'agit d'une maladie autosomique dominante. Des formes homozygotes sont rarissimes, pas plus sévères que les formes hétérozygotes mais avec une transmission à tous les descendants (6).

La MH est liée à une expansion du nombre de répétitions du triplet CAG (glutamine) dans l'exon 1 du gène *HTT*. Les manifestations cliniques sont corrélées avec le nombre de répétitions du triplet CAG (Figure 1). L'allèle normal comporte au maximum ou moins de 26 répétitions et dans la population l'allèle le plus fréquemment rencontré comporte entre 17 et 19 répétitions (7). La maladie de Huntington survient chez des sujets ayant 36 répétitions de triplets CAG ou plus, la pénétrance de la maladie est complète à partir de 40 répétitions de triplets, alors qu'entre 36 et 39 répétitions l'on parle de «zone grise» puisque la pénétrance est incomplète. Entre 27 et 35 répétitions de triplets CAG, l'allèle est normal mais mutable, en effet des cas ont été décrits avec une augmentation du nombre de répétition lors de la transmission à la descendance, par instabilité de la séquence lors de la méiose.

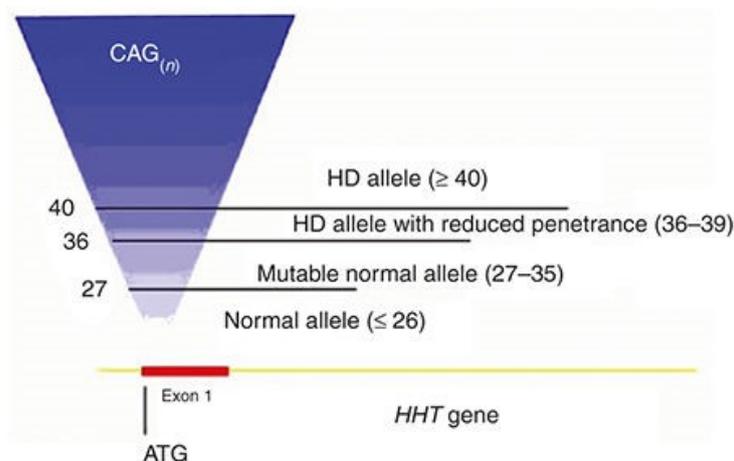


Figure 1 : Diagramme du gène *HTT* et la localisation du polymorphisme du triplet CAG (7).

La littérature rapporte également que lors des transmissions des allèles anormaux, on peut constater de petite variation dans le sens d'expansion comme dans le sens de contraction des triplets, qu'ils s'agissent d'allèle d'origine paternelle ou maternelle. Cependant, les grandes expansions sont rapportées dans la littérature surtout dans le cas de transmission paternelle, bien que des cas de transmissions maternelles avec très large expansion du triplet soient également décrits, comme le cas de F.A. Nahhas et al. (8) et de Papapetropoulos et al. (9).

Une corrélation entre le génotype et le phénotype est rapportée. En effet, l'âge du début est inversement proportionnel au nombre de répétition du triplet CAG. Ainsi, plus le nombre de répétitions est élevé, plus l'âge du début des symptômes est jeune, surtout si le nombre dépasse 50. Moins de 10 cas ont été décrits avec plus de 200 répétitions (n=265 chez une jeune fille ayant des symptômes débutant à partir de l'âge de 18 mois) (10,11).

Cependant, le nombre exact de répétitions ne permet pas de prédire avec exactitude l'âge du début de la maladie chez les patients et le nombre de triplet n'explique pas à lui seul la variance de l'âge de début de la maladie.

Parmi les autres facteurs intervenant dans l'âge de début, plusieurs études ont identifié des gènes modificateurs. Ainsi la présence d'un polymorphisme (V471A) dans le gène *ATG7* est associée à un début très précoce de la maladie (avant 4 ans). Le produit d'*ATG7* intervient dans la voie d'autophagie qui permet l'élimination de la Huntingtine mutée, ainsi ce polymorphisme pourrait affecter l'autophagie entraînant une agrégation accrue de la Huntingtine mutée d'où l'installation plus rapide des symptômes (12).

II. Les symptômes cliniques de la maladie de Huntington

Donc le nombre de répétitions du triplet CAG est corrélé avec l'âge du début de symptômes. Ghosh and Tabrizi, ont montré que ce nombre de répétitions est corrélé

également avec la rapidité des symptômes cliniques (10). Un nombre réduit de répétitions du triplet est associée à une progression plus lente et une dégradation motrice, cognitive et comportementale plus lente également.

La suspicion diagnostique de la maladie repose sur une triade : symptômes moteurs, symptômes psychiatriques et symptômes cognitifs. Cependant, dans la majorité des cas, c'est l'existence d'antécédents familiaux, dans cette maladie dominante, qui conduit à suspecter le diagnostic dès les premiers signes cliniques.

a) Chez l'adulte

- signes moteurs

Le signe dit « classique » puisqu'il a donné le nom à la maladie avant est la chorée, qui vient du grec et signifie « danse ». World Federation of Neurology décrit ces mouvements comme une « succession de mouvements spontanés excessifs, abrupts, imprévisibles et irréguliers », non conscient par le malade. Elle s'étend progressivement à tous les muscles à un stade avancé de la maladie, pouvant provoquer une dyspnée, une dysarthrie ou des troubles de déglutition, perte de la marche et entrave ainsi l'équilibre. La dysarthrie et les troubles de déglutition sont de plus en plus invalidant, avec un risque non négligeable de fausse route et/ou de pneumopathie.

Des tics, des signes cérébelleux (hypométrie ou hypermétrie) sont possible également. Tous ces signes sont potentiellement aggravés en cas de fatigue ou de stress extrême ainsi que lors des changements d'état émotionnel bouleversant.

On note la présence d'autres types d'anomalies motrices : mouvements dystoniques, troubles de la coordination gestuelle voire akinésie, troubles oculomoteurs ou mouvements intempestives.

Tous les patients développent une rigidité et hypokinésie entraînant bradykinésie et akinésie sévères. Les fonctions psychomotrices évoluent vers la détérioration sévère.

- troubles cognitifs

Il existe un déclin cognitif, qui va en s'aggravant avec le temps, dont la personne peut être conscient initialement puis inconscient de sa situation lorsque la maladie est très évoluée.

- troubles psychiatriques et/ou du comportement

Les symptômes psychiatriques sont très fréquents au début de la maladie et précèdent souvent les symptômes moteurs. Les troubles du comportement peuvent avoir des présentations cliniques très variées (perte d'estime de soi, culpabilisation, anxiété, apathie...). Le suicide est plus fréquent chez les patients ayant un début précoce et chez les sujets cliniquement indemnes porteurs de la mutation. Les périodes à plus haut risque se situent surtout au moment de l'analyse moléculaire et au début du déclin de l'autonomie (1).

b) Chez l'enfant et l'adolescent

Dans la forme juvénile, débutant avant 20 ans, le nombre de triplets CAG est le plus souvent supérieur à 55.

La triade clinique très évocatrice chez l'adulte est souvent incomplète en particulier la chorée qui apparaît plutôt dans la deuxième décennie. Les troubles du comportement ainsi que des difficultés d'apprentissage font également parti des premiers symptômes. Les troubles moteurs sont plutôt hypokinétique et bradykinétique avec dystonie. L'épilepsie est fréquemment observée chez l'enfant également. Le nombre de répétition dépasse souvent 55 dans 75% des cas (14).

- signes moteurs

La forme juvénile est souvent décrite avec un syndrome parkinsonien, une dystonie ou des mouvements de myoclonies.

Selon Gonzalez-Alegre, les patients avec la forme juvénile seraient davantage akinétique et/ou rigide (33%), et présenteraient une épilepsie (8%) ou symptômes de dyskinésie oro-buccale (50%) à l'inauguration de la maladie (2). Pour les patients ayant un

âge de début inférieur à 10 ans, les plaintes principales (71%) étant un déclin cognitif (régression ou troubles de langage, régression des performances scolaires, difficultés multiples rencontrées dans l'acquisition de la lecture). Tandis que pour les patients ayant un âge de début supérieur à 10 ans, les principales plaintes sont plutôt d'ordre de dysfonction oropharyngée (80%). Cette tendance est également confirmée par Ruocco et al. (15), avec 100% des formes juvéniles présentant une rigidité, bradikynésie, ataxie et dysarthrie. Les mouvements choréiques peuvent apparaître plus tard, selon la cohorte de S Siesling (16).

Dans la cohorte de Koutsis et al., les premiers symptômes moteurs les plus souvent rencontrés sont : la rigidité (20,8%), dystonie (20,8%). Chez les enfants dont l'âge de début des symptômes est inférieur à 10 ans, la dystonie est présente chez 42,8% des enfants et la rigidité chez 28,6%, tandis que l'ataxie et la chorée sont absents. Chez les enfants dont l'âge de début des symptômes est supérieur à 10 ans, la rigidité (17,6%) est le symptôme moteur le plus souvent retrouvé. Avec l'évolution dans le temps, la rigidité est présente chez 58,3% des patients, 29,2% des patients présentent une dysarthrie -dysphagie.

Des clignements excessifs des yeux peuvent être la manifestation inaugurale, isolée, débutant presque 2 ans avant les symptômes classiques comme décrit Xing et al., chez un garçon de 9 ans présentant une forme juvénile de la maladie de Huntington (testée 108/17) (17).

L'épilepsie est souvent décrite chez les patients avec la forme infantile, malgré que ça soit rare chez l'adulte et ce, sans spécificité clinique ou électrophysiologique (EEG). Gambardella décrit notamment un cas de patiente de 9 ans, présentait une épilepsie myoclonique, débutant à l'âge de 6 ans, par des secousses des membres supérieurs, EEG de cette jeune patiente présente une trace de fond normale pour l'âge, mais des décharges pointes ondes généralisées associés aux mouvements observés (18). Hérité paternelle.

- troubles cognitifs

Les troubles cognitifs sont communs dans la forme juvénile de la maladie malgré que le mécanisme physiopathologique n'est pas bien compris. On retrouve dans la littérature souvent une régression psychomotrice (perte des acquisitions comme décrit S Seneca et al. (17)) et surtout si le début de la maladie survient avant l'âge de 10 ans (2). Parfois un retard de langage peut être également un signe d'appel, et doit être recherché chez les enfants dans une famille avec antécédent de maladie de Huntington. C'est ce que suggère Yoon et al. (19).

Dans la cohorte de Koutsis et al., une dysfonction cognitive est présente chez 12,5% des enfants au début de la maladie et cette proportion augmente jusqu'à 17,6% lorsque les auteurs considèrent uniquement les patients dont les symptômes ont débuté après l'âge de 10 ans.

Plusieurs autres maladies neurologiques peuvent présenter ces mêmes symptômes inauguraux, il faut s'atteler à faire un bilan afin d'infirmier les diagnostics différentiels potentiels (CLN, maladies métaboliques...). Nance et Myers ont cité différents diagnostics différentiels à envisager, notamment une déficience intellectuelle, ou autre pathologies avec troubles moteurs telle que syndrome Gilles de la Tourette ou syndrome parkinsonien juvénile.

- troubles psychiatriques

Des troubles de comportements multiples ont été signalés, allant de la timidité, à l'isolement social, avec dépression associée.

D'autre part, les parents eux-mêmes peuvent être symptomatiques de la maladie avec une dépression. Ainsi, l'évaluation psychiatrique d'un enfant de parent dépressif est délicate. La dépression chez l'enfant est-elle réactionnelle à la situation familiale (l'impact de la maladie de Huntington étant non négligeable comme le suggère M Vamos (20)), ou est-elle elle-même un des symptômes de la triade de la maladie de Huntington? Toutes ces considérations sont encore difficiles à évaluer à ce jour. Beardslee et al. ont essayé de

proposer une approche psychoéducative, préventive de la dépression chez les enfants à risque qui semblent trouver une différence significative dans les changements chez les enfants et les parents (21).

A noter que chez certains patients, les symptômes psychiatriques sont apparus longtemps à l'avance par rapport à l'apparition des symptômes moteurs, conduisant parfois à un retard de diagnostic, surtout chez les patients sans antécédent familial et ont moins de 60 répétitions du triplet (22).

- spécificité du diagnostic clinique chez l'enfant :

Nance et Myers avaient proposé une combinaison de signes cliniques qui permettraient de faire suspecter une MHJ : antécédent familial et au moins 2 des critères suivant (déclin cognitif, troubles du comportement, rigidité, dysfonction motrice orale, épilepsie). Pourtant, dans la cohorte de Koutsis et al., pour 10 patients ayant une expansion des triplets CAG (diagnostic MH défavorable), remplissant la combinaison de critères de Nance et Myers, il y a 5 patients sans expansion des triplets CAG qui remplissent également la combinaison des critères. Ceci illustre bien la difficulté de diagnostic de MHJ : aucun symptôme n'est spécifique, et que même lorsque l'enfant présente la combinaison des critères, il a une chance sur trois d'avoir un diagnostic favorable concernant le test génétique pour MH.

c) Les différents stades de la maladie, chez l'adulte

Une proposition de classification en stade selon Shoulson & Fahn comporte 5 stades de déclin moteur, en fonction de l'évolution à partir du début des signes moteurs.

- Stade I : 0-8 ans d'évolution depuis l'apparition des signes moteurs : déclin dans les activités quotidiennes type management financier, responsabilités domestiques...
- Stade II : 3-13 ans d'évolution depuis l'apparition des signes moteurs : perte d'autonomie dans le travail, petite assistance dans les actions basiques.

- Stade III : 5-16 ans d'évolution depuis l'apparition des signes moteurs : incapacité d'assurer un travail, assistance majeure dans toutes actions basiques.
- Stade IV : 9-21 ans d'évolution depuis l'apparition des signes moteurs : majeure assistance dans toute activité de la vie quotidienne. Maintien à domicile reste possible.
- Stade V : 11-26 ans d'évolution depuis l'apparition des signes moteurs : Soins à plein temps.

Tous ces symptômes, quel qu'il soit, d'ordre moteur ou cognitif ou psychiatrique, sont décrits avec le ressenti et l'apparition des signes du point de vue des parents par Smith JA (23). Une prise de conscience lentement progressive illustre bien le caractère insidieux de l'évolution de la maladie.

Il n'y a donc pas de consensus à ce jour concernant la définition de la maladie de Huntington, ni de signe pathognomonique de la maladie. Il s'agit pour le clinicien plutôt d'un faisceau d'argumentation, avec un ensemble de signes cliniques du triade complet ou incomplet, faisant suspecter la maladie. D'autres examens complémentaires peuvent renforcer la suspicion, notamment évolution des scores dans les tests neuropsychologiques ou anomalies à l'IRM cérébrale.

III. **Diagnostics radiologiques**

En imagerie, la maladie de Huntington est connue et décrite avec une atrophie du noyau caudé, même s'il n'est pas pathognomonique (Figure 2) (24). Il y a même une corrélation entre le nombre de répétitions du triplet CAG et la gravité de la perte de volume striatal, selon Rosas HD (25).

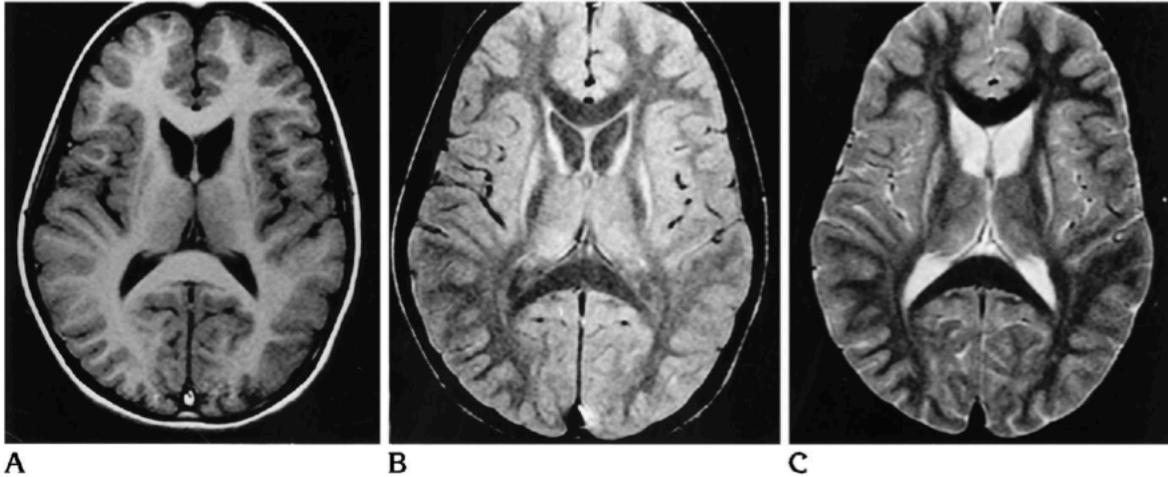


Figure 2 : Atrophie du noyau caudé et du putamen sur les séquences T1 (A), Flair (B) et T2 (C). (23)

Souvent le scanner (TDM) cérébral est normal initialement. Un IRM 3D de haute résolution peut mettre en évidence cependant une atrophie cérébrale globale à un stade clinique précoce, avec une diminution de BPF (brain parenchymal fraction) progressivement avec l'âge. Le coefficient BPF est calculé comme étant le rapport entre (GM (substance grise) + WM (substance blanche) corrigée)/(GM+WM+CSF (liquide cérébro-spinal) corrigée).

Schapiro et al. (26), décrit une perte de volume du noyau caudal ainsi que du putamen, se manifestant par un hypersignal en T2 et FLAIR en coupe axial. La spectroscopie centrée sur le basal ganglia, montre qu'il y a une diminution significative du pic créatine et phosphocréatine, et une diminution non significative du pic N-acetyl aspartate (NAA) comparé aux cas de contrôles de même âge et même sexe.

Rosas et al., montre qu'il existe non seulement une atrophie du noyau caudé mais également d'autres structures cérébrales à l'imagerie, ce qui peut expliquer la variété des signes cliniques que peuvent présenter les patients (25). Le volume du noyau caudé, putamen, globe pall, amygdales sont les plus touchés (atrophie plus importante), mais le volume de l'hippocampe, de la substance blanche et volume total cérébral sont réduits également (Figure 3).

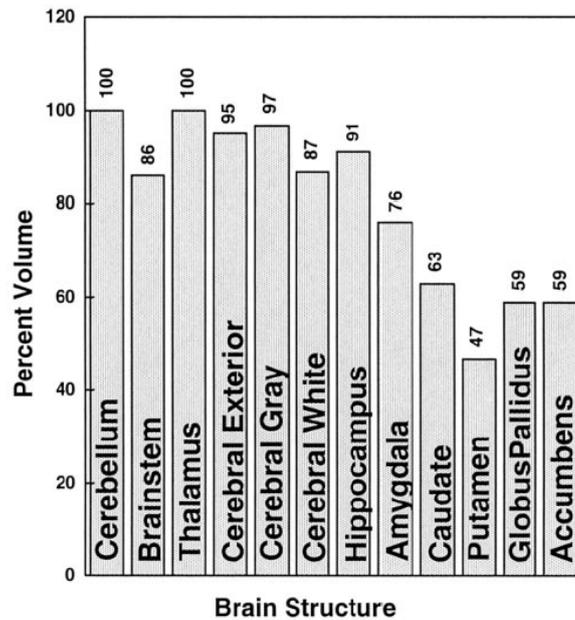


Figure 3 : Volume des différentes structures cérébrales chez les patients atteints de la maladie de Huntington comparés aux cas contrôles (25)

Le volume du thalamus et du cerveleux semblent être épargné, malgré au moins un cas décrit par Sakazume et al.(27), une patiente présente une atrophie cérébelleuse sévère en plus de l’atrophie du noyau caudé, du putamen et des globes pales (28) (Figure 4) et un autre cas chez un patient de 2 ans (Figure 5) .

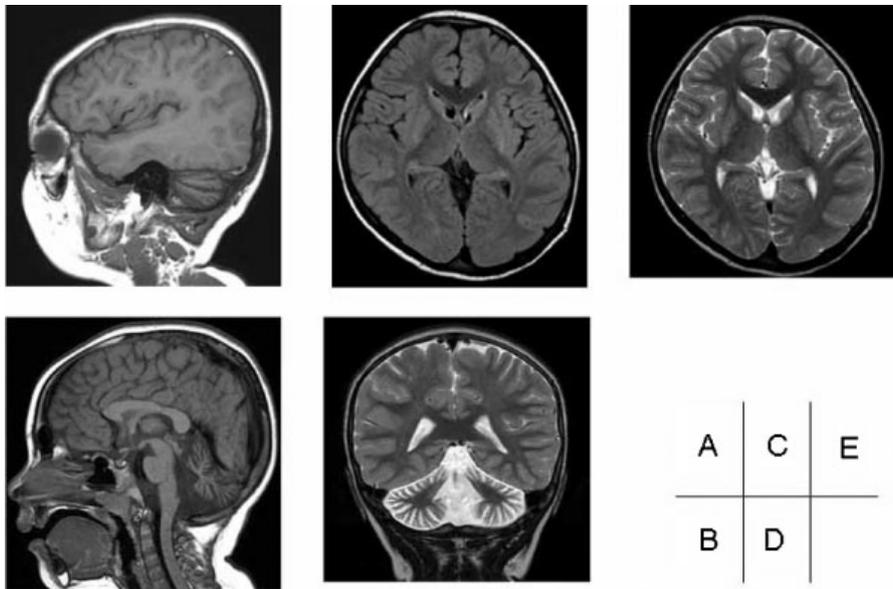


Figure 4 : Atrophie cérébelleuse associée à une atrophie des globes pales, chez une patiente de 4 ans, diagnostiquée de maladie de Huntington (27)

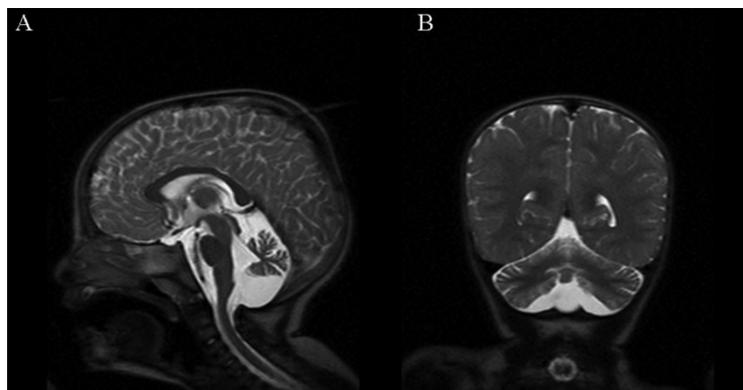


Figure 5 : Atrophie cérébelleuse chez un patient de 2 ans, à l'IRM sur une coupe sagittale et une coupe coronale, séquence T2. Diagnostic de maladie de Huntington (28).

IV. Diagnostic génétique, symptomatique, présymptomatique et prénatal

a) Diagnostic génétique

Comme dit précédemment, les symptômes psychiatriques ou comportementales peuvent être d'interprétation difficile. Quelques réserves ont été émises concernant le test génétique pour la maladie de Huntington chez les enfants asymptomatiques à risque où les troubles de comportement ou psychiatrique peuvent avoir d'autre origine que la maladie de Huntington (3). Un test positif peut confirmer le diagnostic clinique, mais n'assure pas à 100% que le symptôme clinique est due à la maladie de Huntington et non à une autre maladie.

Lehman et al. propose ainsi une période d'observation, pouvant aller jusqu'à un an ou plus, pour avoir le recul sur la progression clinique, neuropsychologique et radiologique de la maladie (29).

b) Diagnostic pré symptomatique

Selon la littérature, seulement 20% des adultes à risque souhaitent connaître leur statut, et moins encore va jusqu'au bout de la procédure (30). Le diagnostic pré symptomatique fait alors l'objet de plusieurs publications.

Une des préoccupations principales de ces tests étant que le dépistage génétique est éthiquement inopportun pour les mineurs. L'article de 1989 des Nations unies concernant la convention des droits de l'enfant, stipule que tout enfant qui est capable de former ses avis personnels, a le droit d'exprimer ses visions librement dans toutes les questions affectant l'enfant, le poids de ces visions sont en accord avec l'âge et la maturité de l'enfant. Ainsi, le test génétiquement pratiqué chez un mineur, n'a à priori pas de bénéfice médicale directe pour l'enfant, du moins à ce jour. De plus, ce test peut avoir des conséquences inestimables au moment du test (dépression réactionnelle, inquiétude de la famille, stigmatisation changeant le comportement de la famille et du monde social entourant). Le droit à ne pas savoir fait partie de la confidentialité de l'enfant, qui doit être respecté et donc rentrer dans la balance avant de pratiquer les tests génétiques.

En Italie comme en Angleterre, les guidelines recommandent que tout test génétique chez un mineur asymptomatique doit avoir un prérequis concernant les bénéfices médicaux directes (mesures préventives à mettre en place ou stratégie thérapeutique) (31). Donc le test présymptomatique dans la maladie de Huntington doit être différé jusqu'à la majorité, où le patient devient adulte et prendra la décision, selon un processus dans un centre avec consultation multidisciplinaire, centre déclaré à la Direction générale de la Santé (DGS)

(arrêté du 2 mai 2001) et à l'agence de la Biomédecine (Articles L.1131-1 à L.1131-6, décision du 30 avril 2008).

Selon Joly et al., dans une étude en France de 2010, seulement 66% des médecins questionnés refusaient à priori la réalisation d'un test génétique présymptomatique et la moitié d'entre eux estimait qu'une orientation professionnelle serait une raison valable pour accepter la réalisation du test (32).

A noter pour Osborne et al., leur étude a montré que pour la fratrie d'un patient dont l'âge de début était inférieur à 10 ans, si elle est asymptomatique à l'âge de 25 ans, elle a « seulement » 8% de risque de développer la maladie à un âge ultérieur, comparé au risque de 50% chez une personne à risque de même âge (33).

c) Diagnostic prénatal

Certains couples accèdent à un diagnostic prénatal ou un diagnostic pré-implantatoire, disponible dans certains centres dans le monde. Le diagnostic pré-implantatoire (DPI) présenterait certains avantages par rapport à un diagnostic prénatal (30). Seuls les embryons indemnes de la maladie de Huntington vont être implantés, dont l'avantage majeur étant l'absence de fœticide et également absence de risque liée à une interruption médicale de grossesse, plus ou moins répétitives, avec des séquelles éventuelles, et dans une moindre mesure, absence de risque de diagnostic présymptomatique chez les parents ne souhaitant pas connaître leur statut.

La prise en charge de ces couples passe obligatoirement par une information claire, pleine et entière sur les différents techniques que nous avons à leur proposer, ainsi que les écueils possibles, lié à la fécondation in vitro (FIV) elle-même et à la fois aux limites des techniques de biologies moléculaires sur cellule unique (34). 99 tentatives de DPI réalisés entre 2001 et 2006 sur les centres de la Pitié Salpêtrière et de Strasbourg, représentant 30% de leur

activité du moment, 14 grossesses ont abouti à 15 naissances au moment de la publication (34).

A noter, seulement 17% des couples de moins de 45 ans demande un conseil génétique au moment de la procréation, sur la période d'étude de 18,5 ans. Le résultat principal de cette étude étant que la demande d'une seconde DPN est plus forte après un premier DPN avec résultat défavorable (Figure 6) (35).

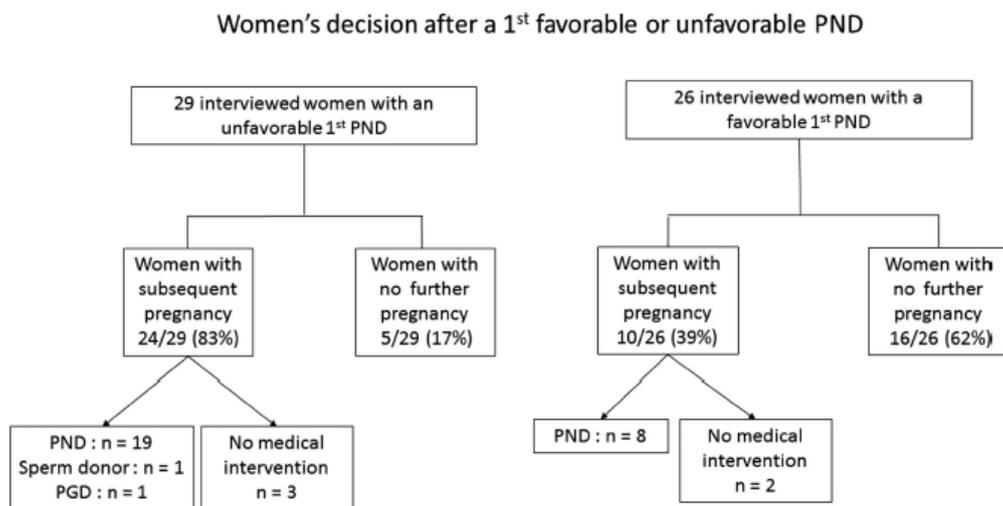


Figure 6 : Evolution du choix de diagnostic prénatal (DPN) après un premier DPN (35).

d) Nouveau locus - HDL2

Récemment, un nouveau locus de pathologie à triplet a été mis en évidence dans la région 16q23, répétition de triplet CTG, dans un gène codant pour la protéine junctophilin-3, une protéine de la jonction entre membrane plasmique et réticulum endoplasmique. Le phénotype a été appelé Huntington-disease like 2 (HDL2) (36).

V. Evolution naturelle

L'évolution vers le décès semble inévitable. La première cause de décès dans la maladie de Huntington est une pneumopathie d'inhalation (37), la deuxième étant maladie cardiovasculaire (38).

Un des signes moteurs possible étant la chute, sur trouble de la marche, les hématomes sous duraux sont fréquents, avec une incidence estimée à 68,3/100 000, donc supérieure à celle dans la population générale (39).

Il n'existe pas de traitements efficaces à ce jour, malgré quelques essais avec notamment de la thérapie génique dans la correction de l'accumulation de la protéine mutée.

VI. Centre de référence

Il existe une organisation nationale très structurée dans l'organisation des soins pour les maladies rares, constituée par les centres de référence maladies rares (CRMR) et par les filières de santé maladies rares (FSMR). Cette organisation devrait favoriser des parcours de santé lisibles, en diminuant le délai jusqu'au diagnostic et améliorant la prise en charge.

Donc, au centre du dispositif, les centres de référence maladies rares, organisés eux-mêmes autour d'une équipe pluri professionnelle et pluridisciplinaire, ayant une expertise avérée pour ces maladies rares dans les domaines des soins, de la recherche ainsi que dans les domaines de formation. Ils exercent une attractivité régionale, interrégionale, nationale voire internationale, avec un objectif : équité d'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge globale de chacun des patients.

Les CRMR doivent remplir 5 missions décrites dans la loi (instruction instruction N° DGOS/PF4/2016/11 du 11 janvier 2016 relative aux missions et périmètres des centres de référence, centres de compétences et des filières de santé dans le domaine des maladies rares): la coordination, l'expertise (organisation des réunions de synthèses ou de concertation pluridisciplinaire - RCP, rédaction des plans nationaux de diagnostic et de soins PNDS...), le recours, la recherche et l'enseignement, la formation. Ils peuvent être mono-sites (qui est le centre coordinateur) ou multi-sites (comprenant un site coordinateur et un ou plusieurs sites constitutifs).

Pour la maladie de Huntington, le centre de référence labélisé depuis 2004 est coordonné par le Pr BACHOUD-LEVI, service de neurologie, Hôpital Henri-Mondor. A ce centre coordonnateur sont rattachés 5 centres constitutifs et des centres de compétences répartis sur le territoire français. Le site de l'hôpital Armand Trousseau est un des sites constitutifs, il s'agit du seul site du CRMR spécifiquement pédiatrique.

Matériels et méthodes

L'étude a été réalisée dans le service de Neurologie Pédiatrique de l'hôpital Armand Trousseau, à Paris, le service étant le centre constitutif pédiatrique du CRMR maladie Huntington. Le CRMR accueille les enfants et adolescents nés dans une famille touchée par la MH et présentant des symptômes comportementaux, cognitifs ou moteurs faisant craindre une MH juvénile.

L'objectif principal de cette étude était d'analyser les spécificités de la démarche diagnostique chez ces jeunes « à risque de MH ». Cela nous a conduit à analyser :

- Les motifs de consultation
- La symptomatologie des formes juvéniles de MH
- Les difficultés secondaires au dysfonctionnement familial lié à la présence de maladie parentale
- Les diagnostics différentiels
- L'âge de réalisation du test moléculaire et ses conséquences
- L'intérêt d'autres explorations, en particulier l'évaluation neuropsychologique et l'IRM.

Les dossiers médicaux de ces jeunes adressés au CRMR de 2005 à 2017 ont été étudiés de façon rétrospective.

Le recueil portait sur le motif de consultation, le sexe, les antécédents familiaux de MH (degré et transmission paternelle ou maternelle), le mode de vie (en famille ou institutionnalisé), la situation familiale, la présence des parents atteints de la maladie ou non à domicile ; nous avons aussi essayé de retracer leur développement psychomoteur et leur scolarité en précisant la présence ou non des rééducations ; et bien sûr analyser les

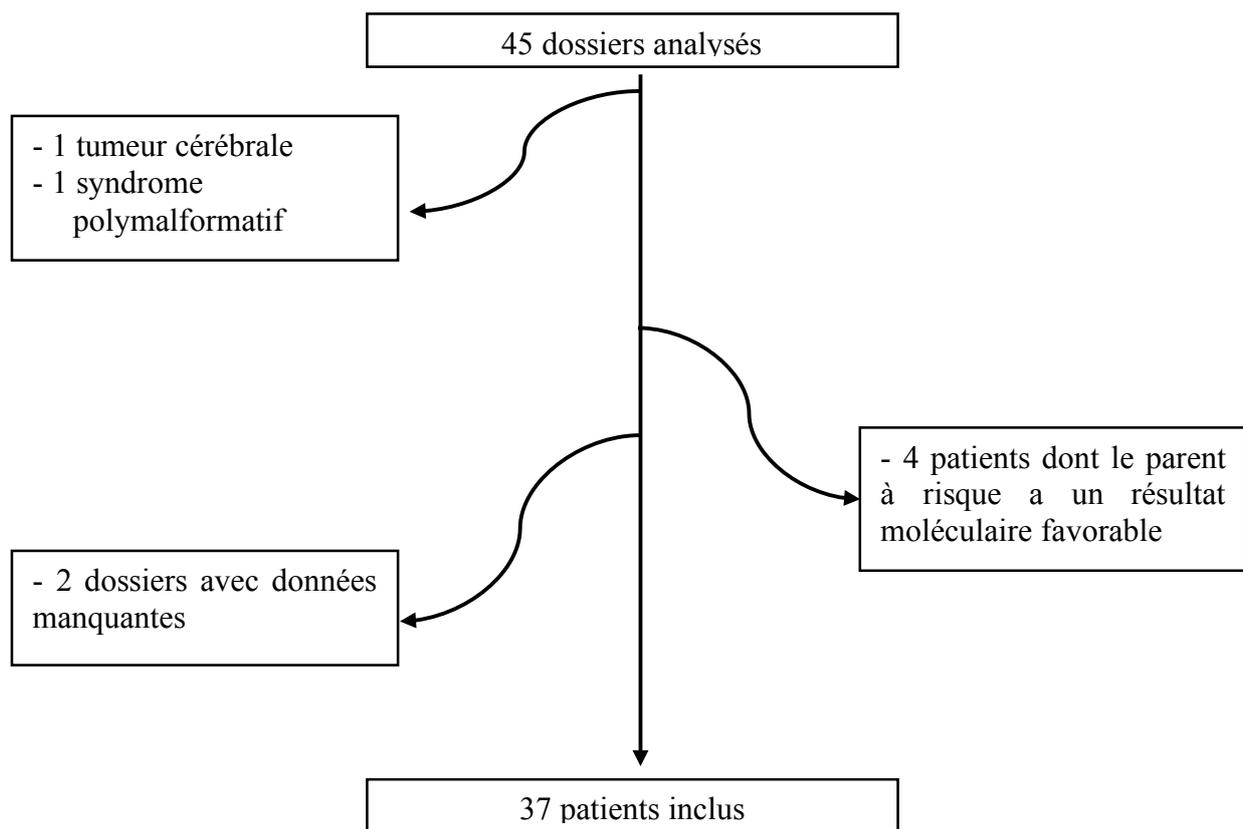
symptômes présents chez ces jeunes et les données de leur examen clinique. A côté de l'âge de réalisation et des résultats du test moléculaire, nous avons également noté l'ensemble des autres explorations complémentaires, en particulier : évaluation neuropsychologique, EEG, imagerie cérébrale, radiographie du rachis.

Nous avons également recueilli les informations concernant l'évolution de ces jeunes à risque pendant leur suivi pédiatrique (régression cognitive, perte de la marche, troubles de déglutition imposant la mise en place d'une gastrostomie voire même décès) et leur orientation scolaire et prise en charge sociale (dossier MDPH, la demande de 100% ...

Les conséquences apparentes de la réalisation du test moléculaire ont été notées.

Résultats

Sur la période relevée, nous avons analysés les dossiers de 45 jeunes vus en consultation ou discutés au sein du CRMR (avis sur dossier). Cependant, nous avons rapidement éliminé 8 dossiers : 2 en raison de données insuffisantes pour être exploitables ; 2 enfants nés dans une famille touchée par la MH mais présentant une pathologie distincte de la MH de diagnostic évident d'emblée (une tumeur cérébrale et un syndrome polymalformatif) ; 4 enfants nés dans une famille touchée par la MH et adressés au CRMR mais chez qui les parents à risque à rapidement réalisé un test moléculaire qui s'est avéré favorable.



Les 37 dossiers retenus concernent 35 jeunes ayant une histoire familiale de MH (94,6%), mais également 2 patients sans antécédent familiaux de MH.

I. Le diagnostic de MH juvénile a été évoqué chez deux patients en raison de leur symptomatologie neurologique, en l'absence d'antécédent familial :

- patient 25 : cette jeune fille a été adressé par l'équipe de pédopsychiatrie de l'hôpital Pitié Salpêtrière à l'âge de 9 ans pour exploration des crises épileptiques tonico-cloniques généralisées. Elle était suivie pour des troubles du comportement, des difficultés scolaires avec une lenteur excessive, sans notion de régression cognitive. Le diagnostic de MH juvénile a été évoqué dans un contexte d'antécédent maternel de dépression sévère et du suicide du grand-père maternel, mais pas de test génétique de MH réalisé chez eux. Le test moléculaire réalisé chez cette jeune fille, après de multiples explorations étiologiques négatives, s'est avéré dans la zone instable.

- patient 37 : cette jeune fille a été vue à l'âge de 14 pour une dystonie progressive avec mouvements anormaux d'évolution rapide et à l'IRM une atrophie importante des noyaux caudés et de la partie antérieure des putamen. Le diagnostic de MH juvénile a été évoqué en l'absence d'antécédents familiaux après de multiples explorations étiologiques, mais le test moléculaire réalisé à 15 ans s'est avéré négatif.

II. 35 jeunes avec antécédents familiaux de MH, ont été adressés pour suspicion de MH juvénile :

a) Données générales

Il s'agit de 16 filles (soit 46%) et 19 garçons (soit 54%). Ils sont issus de 32 couples (3 fratries de 2), et 2 jeunes à risque sont cousins germains. L'âge moyen des enfants lors de la première consultation est de 9 ans et 7 mois (9,63 ans - [0,95 ; 16,58]).

Si 7/35 patients pédiatriques ont été adressés après réalisation du test moléculaire qui s'est avéré défavorable, la plupart de ces jeunes à risque de MH sont adressés au CRMR pour savoir s'ils présentent des symptômes en lien avec une MH juvénile, et dans la quasi-totalité des cas les parents pensent qu'ils viennent au CRMR pédiatrique pour réaliser le test moléculaire chez leur enfant. Cependant, au sein du CRMR que le test moléculaire ait été réalisé ou pas, notre démarche est d'analyser la symptomatologie à la lumière de notre expertise et de classer les patients en deux sous-groupes MHJs+ (présence d'une symptomatologie évocatrice de MH juvénile) ou MHJs- (symptômes non évocateurs ou compatibles mais insuffisants), cette classification nécessite parfois plusieurs consultations et des explorations complémentaires. En effet l'IRM et évaluation neuropsychologique contribuent au diagnostic positif et différentiel, et en fonction de la symptomatologie d'autres explorations sont également nécessaires pour éliminer les diagnostics différentiels. Seule cette démarche, qui ne nécessite pas la réalisation du test moléculaire, nous permet d'éviter des diagnostics présymptomatiques « sauvages » de MH et de rechercher de façon approfondie les diagnostics différentiels. Les indications du test moléculaire chez l'enfant sont discutées et difficiles, en effet si un test favorable permet d'écarter le diagnostic de MH, un test défavorable à lui seul ne permet pas de différencier les forme juvénile des formes présymptomatiques, et risque de masquer d'autres diagnostics chez ces jeunes à risque de MH. . Deux patients n'ont pas été classés, car ils n'ont pas été examinés dans le CRMR et que nous avons trop peu d'élément pour pouvoir les classer.

Ainsi 18 patients sont actuellement considérés « MHJs+ », 15 « MHJs- » et 2 « MHJs? » :

- dans le groupe MHJs+, il y a 8 filles (44,4%) et 10 garçons (55,6%) soit un sex ratio H/F à 1,25, et leur âge moyen à la première consultation est de 11 ans 10 mois (11,87 ans ; [3,12 ;16,58]) ;

- dans le groupe MHJs-, il y a 7 filles (46,7%) et 8 garçons (53,3%) soit un sex ratio H/F à 1,14, et leur âge moyen à la première consultation est de 8 ans (8,06 ans ; [0,95 ; 15,26]).

Le test de Wilcoxon, réalisé pour comparer la moyenne d'âge à la première consultation entre les deux groupes, n'a pas retrouvé de différence significative avec $p = 0,09$; le résultat est similaire avec le test t-student, sous réserve que l'effectif est insuffisant : pas de différence significative entre les 2 groupes avec $p = 0,08$ (IC=[-8,09 ;0,44]).

L'atteinte familiale : Le test moléculaire de MH était défavorable chez le parent à risque pour 23/35 jeunes (66%), il s'agissait du père pour 18 enfants (78%) et de la mère pour 5 enfants. D'après les données présentes dans les dossiers 15 parents étaient symptomatiques pour la maladie (11 pères et 4 mères), ce qui représente au moins 43% des enfants ayant un parent symptomatique. Pour 12/35 enfants, le statut parental n'a pas été testé mais la MH touche un ascendant plus éloigné dans la famille. Globalement, la MH est présente dans la famille paternelle de 24/35 enfants (69% famille paternelle versus 31% famille maternelle).

- Dans le groupe MHJs+, le statut du parent à risque est connu pour 15/18 patients (83,3%) et chez 15/18 (83,3%) l'hérédité est paternelle.

- En revanche, dans le groupe MHJs-, la fréquence de l'hérédité paternelle est semblable à la celle de l'hérédité maternelle (respectivement $n=7$, soit 46,7% et $n=8$ patients, soit 53,3%).

Lieux de vie

Le lieu de vie de chaque patient a été recueilli au cours du suivi : 32 patients (91,4%) habitent au domicile parentale, avec au moins un des deux parents ; 1 patient MHJs- est en internat ; 1 patient MHJs- en famille d'accueil le week-end et en IME la semaine et 1 patient MHJs+ en structure de soins de suite (SSR).

Vingt-quatre patients, soit 68,5%, ont leurs parents qui restent en couple ; 7 patients, soit 20%, ont des parents séparés, dont deux séparations survenant après le début des symptômes chez l'enfant. Le parent malade de 4 enfants, soit 11,4%, est décédé, et l'un de ces enfants vit actuellement dans une famille recomposée.

Un peu plus d'un tiers (42,9%) des patients (n=15) ont un parent atteint de la maladie de Huntington vivant à domicile. Un seul patient vit avec un parent atteint de troubles psychiatriques, sans que le diagnostic de maladie de Huntington soit posé. Les autres patients, (n=19), vivent avec les parents à risque asymptomatiques au moment du recueil de données.

b) Développement psychomoteur, scolarité et rééducation

Nous nous sommes intéressé au **développement psychomoteur** de ces enfants, les données sont disponibles pour 27/35 enfants, la majorité (23/27, soit 85,2%) ont marché à un âge normal (inférieur à 18 mois), 4 enfants (15,4%) ont acquis la marche après l'âge de 18 mois.

- dans le groupe MHJs+, 11 enfants ont acquis la marche avant l'âge de 18 mois et 1 patient à 19 mois.
- dans le groupe MHJs-, 10 ont marché avant l'âge de 18 mois et 3 patients après l'âge de 18 mois (18-36 mois).

Les autres étapes clés du développement psychomoteur ont été impossibles à recueillir de façon suffisamment fiable.

En ce qui concerne la scolarité : les parents rapportent des difficultés au cours de la scolarité chez 30/35 jeunes (81%). Cependant, la nature et l'âge de survenue de ces difficultés est très variable.

Nous avons été frappés par le taux très élevé de redoublement puisque 25/35 (73%) enfants ont redoublé au moins une fois (dans la population générale : 28 % des élèves français âgés de 15 ans déclarent avoir déjà redoublé au moins une fois, enquête PISA 2012). Ainsi 6/25 enfants ont fait une quatrième année de maternelle, 9/23 ont redoublé une classe de primaire, 11/ 14 ont redoublé une classe de collège, et 1/4 a redoublé au lycée.

Dix-neuf patients ont eu des difficultés scolaires avant l'âge de 10 ans, pour quatorze d'entre eux ceci s'est traduit par un redoublement avant l'âge de 10 ans. Pour les patients en âge d'être scolarisé, entre 2 ans et 19 ans (moyenne à 12 ans 6 mois et médiane à 13 ans 11 mois), le dernier niveau scolaire connu est variable, allant de CLIS-CP, IME au BAC Pro. Certains d'entre eux sont également déscolarisés.

Les difficultés rencontrées peuvent être de nature différentes : 5 patients (16,7%) présentant des difficultés de calcul, 16 patients (53,3%) présentant des troubles de langage, 7 patients (23,3%) présentant des troubles d'attention ou de concentration et 5 patients (16,7%) présentant des lenteurs rendant difficile la prise de notes en cours.

Chez 7 patients soit (18,9%), il n'y a pas de difficultés nécessitant une rééducation rapportées dans leur dossier médical.

En dehors de ces 7 patients, tous ont bénéficié de séances de rééducation. L'âge moyen de début de la rééducation est de 6,18 ans [0,9 ; 15] pour les 21 patients d'après les données disponibles.

Vingt patients ont bénéficié de rééducation orthophonique (20/37, soit 54%), à partir de l'âge moyen de 6,4 ans. Treize patients ont eu une rééducation psychomotrice (35,1%), débutant en moyenne à l'âge de 6,2 ans. Neuf patients ont eu un suivi par un ergothérapeute, (24,3%), débutant à l'âge moyen de 9,3 ans. Douze patients ont un suivi par un kinésithérapeute (32,4%), avec l'âge moyen de début à 8,5 ans.

- Chez les patients du groupe MHJs+, l'âge moyen de début de la rééducation est de 7,6 ans ; cette rééducation était motivée par des troubles de la marche (8,6 ans), un ralentissement moteur (10,2 ans), une dystonie (10,4 ans), une attitude figée (12,5 ans), des troubles de déglutition (11,4 ans), des troubles d'élocution (10 ans) et une labilité émotionnelle (10,2 ans). Un seul patient a redoublé en maternelle, six en primaire et quatre en collège, et leur dernier niveau d'étude varie de l'IME au Bac Pro.
- Chez les patients du groupe MHJs- : nous retrouvons 5 des 6 patients ayant redoublé en maternelle, 3 des 9 ayant redoublé en primaire, 6/11 ayant redoublé au collège et un patient ayant redoublé au lycée, soit 15/25 patients au total ayant redoublé à un moment dans leur cursus scolaire. Leur dernier niveau d'étude varie de CLIS/ULIS (et IME) au terminale/BAC. La moyenne d'âge début des difficultés scolaires est de 8,3 ans.

c) Motifs de consultation

Ces enfants sont adressés le plus souvent par les autres sites du CRMR MH où sont suivis les parents ou par les associations de malades ; plus rarement par des généticiens, des neuropédiatres ou des pédopsychiatres.

Les motifs de consultation au sein du CRMR sont variés.

- Un couple touché par la MH est venu consulter sans l'enfant pour une demande d'information concernant la MH juvénile. Sept jeunes ont été adressés devant un résultat défavorable du test moléculaire de MH avec une demande d'aide à l'annonce du diagnostic ou à la prise en charge
- Les autres enfants ont été adressés car les parents suspectaient une MH juvénile chez leur enfant en raison de difficultés scolaires (6), de troubles du comportement

(1), de troubles moteurs (4) ou d'une association de symptômes (7). La plupart des parents venait pour réaliser le test génétique.

d) Symptomatologie clinique

Les difficultés scolaires : Elles sont décrites plus haut. Il s'agit d'un motif fréquent d'inquiétude parentale, mais ne représentent le seul motif d'inquiétude que chez 6/35 (17%) des enfants.

Les troubles du comportement

Des troubles de comportement sont décrits chez 21 patients (60%). L'âge médian d'apparition de ces troubles de comportement est de 8,3 ans [2 ;18], 24% débutent avant l'âge de 5 ans et 50% débutent avant l'âge de 10 ans. Les différents types de troubles de comportement rapportés sont : l'anxiété (n=5) ; une hyperactivité, des accès de colère et/ou de la violence, une impulsivité, un comportement d'opposition (n=12) ; un repli sur soi avec un isolement social ou un mutisme (n=6) ; des tics (n=3), des troubles des conduites (vols ou autres) (n=4), en sachant que certains enfants peuvent présenter différents types de troubles de comportement à la fois. De plus, 4 patients présentent des difficultés d'endormissement et 5 une labilité émotionnelle (soit 14,3%, avec un âge moyen de début à 15 ans [4,3 ;18]).

- Dans le groupe MHJs+, 11/18 patients (61,1%) ont des troubles comportementaux, avec un âge moyen d'apparition de 8,86 ans [3 ;18] et médiane à 9 ans. Trois enfants présentent des difficultés d'endormissement et 5 une labilité émotionnelle (âge moyen d'apparition de 10,2 ans [4,3 ; 18]).

- Dans le groupe MHJs-, 9/15 patients (60%) ont un trouble de comportement, avec un âge moyen d'apparition de 6,9 ans [2 ;16] et une médiane à 5 ans. Seulement deux enfants présentent des difficultés d'endormissement..

Troubles moteurs

Dix-huit patients (58%) présentent un ralentissement avec des troubles de la motricité fine, notés à un âge moyen de début à 9,7 ans [3 ; 16,9]. Quinze patients (42,9%) présentent des troubles de la marche, avec ou sans chute, à un âge médian de 9 ans, un âge avec une moyenne de 8 ans 8 mois [2 ;15]. Un-quart de ces patients ont présenté des troubles de la marche avant l'âge de 5 ans 3 mois, et trois-quarts avant leurs 13 ans.

Quinze patients présentent une dystonie à l'examen clinique, soit 42,9%, avec un âge moyen de début à 10 ans [3,3 ; 17]. Quatorze patients, soit 40%, également ont présenté une attitude figée, que ce soit au niveau du visage avec amimie ou de façon globale avec une rigidité, à l'âge moyen de début de 11,5 ans [4 ; 18,8]. Un patient présente un syndrome cérébelleux (ataxie progressive, discrète dysmétrie, tremblement intentionnel, dysarthrie) débutant à l'âge de 2 ans 9 mois, associée à une atrophie cérébelleuse sur son IRM (patient n°18).

Treize et seize patients présentent des troubles de déglutitions et trouble d'élocution, soit 37,1% et 45,7%, avec respectivement un âge moyen de début à 10,1 ans [0 ;16] et à 8,5 ans [2 ;16].

- **Chez les patients MHJs+**, la majorité des patients présente au moins un trouble moteur :

- 14/18 (77,8%) des patients présentent un trouble de la marche, à l'âge moyen d'apparition de 8,64 ans [2 ;15].

- 15/18 (83,3%) des patients présentent des troubles de la motricité fine et une lenteur, apparaissant vers 10 ans 2 mois environ (l'âge moyen étant de 10,2 ans [3 ;16,9]).

- 13/18 (72,2%) présentent une dystonie apparaissant vers 10 ans 4 mois (l'âge moyen 10,37 mois [3,3 ;17]).

- 13/18 (72,2%) présentent une attitude figée, dont l'âge moyen d'apparition est de 12 ans 6 mois [5,3 ;18,8].

- 11/18 soit un peu plus de la moitié des patients (61%) présentent des troubles de la déglutition en moyenne vers 11 ans 5 mois [3,3 ;16].

- 12/18 (66,7%) présentent des troubles d'élocution en moyenne vers 10 ans [3 ;16].

- Chez les patients MHJs-, les symptômes moteurs sont rares :

- Une patiente se présentant avec une déficience intellectuelle, a présenté des troubles de déglutition dès la naissance, motivant la mise en place d'une gastrostomie. Elle a par la suite présenté à l'âge de 10 ans des chutes à répétition, associée à des rires immotivés, faisant suspecter une épilepsie (patient n° 3)

- Une patiente a présenté une dystonie des membres supérieurs et du visage, lenteur globale avec attitude figée, épisodes de rires immotivés, associée à une intolérance à la frustration à l'âge de 5 ans 9 mois, puis des troubles de la déglutition sont apparus. Le diagnostic retenu chez elle est celui d'une encéphalite à anticorps anti récepteurs NMDA, la MH ayant été discutée en raison des antécédents familiaux. Son évolution a été progressivement favorable avec disparition des symptômes et reprise d'une scolarité normale.

- Cependant, un tiers des patients (n=5/15, 66,7%) présentent des troubles d'élocution/prononciation signalés en moyenne vers 3 ans 9 mois [2 ; 5,5], et associés à un retard de langage.

Epilepsie

Concernant l'épilepsie, 12 patients ont des manifestations paroxystiques compatibles avec une épilepsie. Un EEG n'est retrouvé que pour 10/12 enfants, il est normal chez 3 enfants. Pour les 7 autres patients, des anomalies du tracé de fond sont décrites, mais sans pattern pathologique spécifique commun. Un EEG a été réalisé à titre systématique, chez 7/20 enfants sans évènement paroxystique suspect, des anomalies du tracé de fond sont rapportées chez 3 de ces enfants.

- Chez les patients MHJs+ : 4/15 patients ont présenté des crises épileptiques. lorsqu'un EEG a été réalisé, il retrouve des anomalies 6/10 fois.
- Chez les patients MHJs- : Huit patients présente des symptomatologies évocatrices de crises épileptiques, neuf patients ont eu un EEG dont deux sont normaux et sept EEG montraient un tracé de fond anormal.

Le déclin scolaire

Il s'agit d'une source d'inquiétude fréquente chez les parents de ces enfants et d'un motif de consultation (cf supra). Les évaluations cognitives ont été souvent demandées soit pour rassurer des parents inquiets devant des difficultés scolaires qui semblaient secondaires à l'environnement familial, soit à l'inverse parce que le clinicien suspectait un déclin cognitif.

Evaluation cognitive

Vingt-et-un patients ont eu des tests neuropsychologiques (WISC III, WISC IV, WIPPSI-III, Brunet-Lezine, selon l'âge) lors de leur suivi dans le service, dont six ont été évalué à deux reprise (un résultat d'évaluation n'est pas retrouvé). Les résultats de ces évaluations sont normaux ou à la limite inférieure de la normale pour l'âge, chez 10 enfants (11 tests, soit 40,7%), à l'âge moyen de 10,5 ans [5,3 ;15,2]. A l'inverse chez 15 enfants, les résultats sont faibles à très faibles (16 tests, soit 59,3%) a l'âge moyen de 10 ans [2 ;17]. Chez les enfants qui ont effectué les tests à deux reprises (écart moyen de 3,3 années entre deux tests), nous avons noté la présence d'une dégradation cognitive chez 3 enfants, alors que les résultats sont stables dans la normale pour l'un et stable dans les résultats faibles pour l'autre.

- Chez les patients du groupe MHJs+ : 11/15 de ces patients ont bénéficié d'une évaluation neuropsychologique, 3 d'entre-eux ont été évalué deux fois. Un résultat de test n'a pas pu être récupéré, 1 seul enfant a des résultats dans la norme et 6 ont des résultats inférieurs à la normale (tests faits entre 5,4 et 16,6 ans). Chez les trois patients qui ont passé les tests à 2 reprises, les résultats objectivent la dégradation cognitive suspectée cliniquement.
- Chez les patients du groupe MHJs- : Dix patients ont passé une évaluation neuropsychologique, dont 3 ont repassé une deuxième évaluation : quatre enfants ont des résultats dans la norme (tests faits entre 7,9 et 14 ans) et 3 ont des résultats inférieurs à la normale (tests faits entre 2 et 5,7 ans). Les trois patients qui ont passé les tests à 2 reprises, ont des résultats stables ou même améliorés, donc aucun n'a de régression cognitive.

e) **Examens complémentaires : imagerie**

Scoliose

Sept des patients ont une scoliose clinique et radiologique (soit 20%), vingt-cinq n'en ont pas et les données sont manquantes pour trois patients.

Cinq de ces sept patients sont classés dans le groupe MHJs+ et ont un diagnostic génétique défavorable ; alors que 2 patients sont classés dans le groupe MHJs- ont en une scoliose précoce (déjà présent à l'âge de 6 et 9 ans).

Imagerie cérébrale

Les IRM cérébrales n'ont pas été réalisées de façon systématique, mais uniquement chez les jeunes qui présentaient une symptomatologie évocatrice de MH juvénile ou pour éliminer certains diagnostics différentiels évoqués. Dix-neuf enfants ont réalisé une IRM, mais les résultats précis ont pu être collectés pour 15 d'entre eux, 7 sont considérés comme normales et 8 comme anormale :

- chez 5 patients, une anomalie des noyaux caudés et des putamen est présente (atrophie et/ou anomalie de signal) ; ces patients sont tous classés dans le groupe MHJs+.

- chez 1 patient, il existe une atrophie cérébelleuse importante ; il s'agit du patient n°18 avec une forme très précoce (début à 2,5 ans) et sévère de MH (décès à 5 ans).

- chez 1 patient, une sclérose hippocampique est décrite ; il est classé dans le groupe MHJs+ et n'a pas présenté de crise épileptiques.

- Chez 1 patient présentant une hémiparésie cérébrale infantile et classé dans le groupe MHJs-, on observe une polymicrogyrie et une atrophie cérébrale.

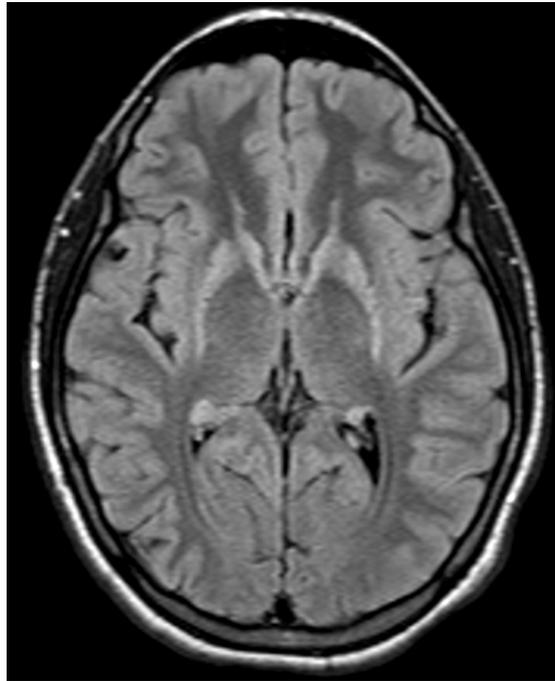


Figure 7. IRM cérébrale réalisée à l'âge de 14 ans chez la patiente n°12 considérée comme cliniquement symptomatique de MH juvénile; Séquence FLAIR : hypersignal et atrophie des noyaux caudés et des putamen.

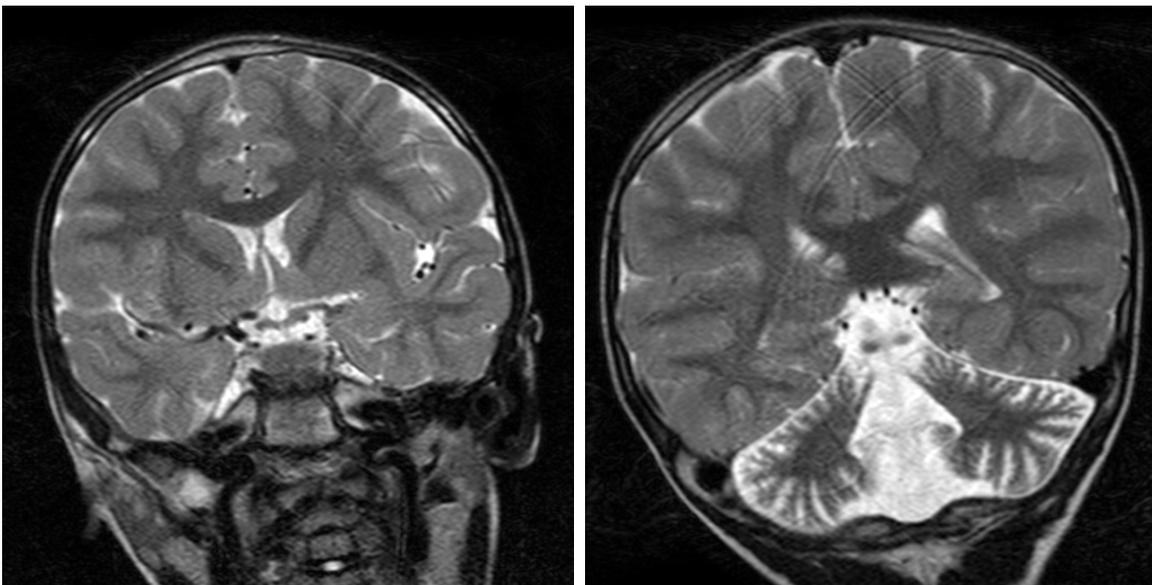


Figure 8. IRM cérébrale réalisée à l'âge de 3 ans chez le patient n°18 considéré comme symptomatique cliniquement; séquence pondérée en T2 : normalité des caudées et des putamen, atrophie cérébelleuse.

f) Test génétique

Le test génétique n'a été réalisé que 12/35 enfants à risque de MH en raison de leurs antécédents familiaux. Le test moléculaire a été réalisé et était défavorable chez 7 d'entre eux avant leur premier contact avec le CRMR. En ce qui concerne les autres, la majorité des parents et certains adolescents pensaient venir au CRMR MH pédiatrique pour réaliser le test moléculaire le jour de la première consultation, mais celui-ci n'a été réalisé que chez 5/28 enfants de statut inconnu vis-à-vis de la MH et jamais lors d'un premier contact. Ce test n'a été réalisé que chez des patients classés MHJs+ de crainte de réaliser un diagnostic génétique présymptomatique et après élimination des diagnostics différentiels ; et après discussion sur les conséquences personnelles, familiales et sociales de la réalisation de ce test. L'âge moyen de réalisation du test est de 10,77 ans [4 ;16]. Tous les tests moléculaires prescrits au cours du suivi dans le CRMR se sont avérés défavorables.

Chez ces 12 patients pédiatriques : le nombre de répétitions de triplets CAG était supérieur à 100 chez le patient n°18 (forme très sévère et précoce de la MHJ), compris entre 50 et 100 chez 4 patients, entre 36 et 50 chez un patient et inconnu chez les autres.

Dans le groupe MHJs+, 10/18 enfants ont été testé sur le plan moléculaire, et tous ont eu un diagnostic défavorable.

A noter, dans le groupe MHJs-, une jeune fille a été testée et le résultat est défavorable. Il s'agit du patient n°3 qui présente comme sa maman une déficience intellectuelle avec dysmorphie (explorations en cours) et dont le papa est décédé d'une MH. Cette observation illustre le risque de diagnostic présymptomatique chez les enfants et adolescents et la faible contribution du test moléculaire au diagnostic à cet âge.

Patient n°	2	3	6	7	16	18	26	32	35
Sexe	F	F	F	M	M	M	M	M	F
Hérédité	père	père	père	père	père	père	père	père	mère
Parent symptomatique	oui	oui	oui	non	probable	oui	non	oui	non
Parent testé	47	décédé	décédé	45	-	-	-	-	non testée
(CAG)n	76	43	70	78	>36	>100	>36	>36	69
Symptômes cognitifs									
Redoublement	primaire	maternelle	collège	-	primaire	-	primaire	collège	primaire
Niveau d'étude	ULIS	IME	déscolarisé	-	ULIS	*	-	déscolarisé	IME
Rééducation (âge)	8	2	15	-	6	3	3,5	-	8
IQ test (âge)	fait	2,8	15,2	NF	NF	NF	NF	NF	13,7/16,5
IQ test (résultat)	NC	faible	normal	-	-	-	-	-	régression
Symptômes psychiatriques									
Trouble de comportement	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	NC	oui
Âge trouble de comportement	13	11	11	7	5,5	4,3	5	-	10
Suivi psychologue/psychiatre	oui	oui	oui	-	oui	oui	non	oui	oui
Symptômes moteurs									
Trouble de la marche	12	10	14,6	7	5,5	2,8	4,5	14	non
Ralentissement	11,9	12	14	-	5,5	3	5	-	12
Dystonie	13	non	15,3	10,9	6	3,3	5	-	17
Figé	13	non	15	non	6	non	5,3	15,8	16
Trouble de déglutition	13	0	15	-	6,5	3,3	-	non	16
Trouble d'élocution	11	2	15	-	5,5	3	5,5	non	15
Âge de début du premier symptôme	8	2	11	7	5,5	2,8	3,5	14	8
Âge de début de la maladie	11	10	14	7	5,5	2,8	4,5	14	12

Tableau 1 : Caractéristiques concernant l'âge du début des symptômes (en année) chez les enfants avec résultats génétiques défavorables.

F = féminin, M = masculin, NC = non connu, NF = non fait, ULIS = unités localisées pour l'inclusion scolaire, IME = institut médico-éducatif

* Enfant trop jeune initialement pour intégrer l'école puis la dégradation physique ne le permet pas.

Patient n°	2	3	6	7	16	18	26	32	35
Sexe	F	F	F	M	M	M	M	M	F
Hérédité	père	père	père	père	père	père	père	père	mère
Parent symptomatique	oui	oui	oui	non	probable	oui	non	oui	non
Parent testé	47	décédé	décédé	45	-	-	-	-	non testée
(CAG)n	76	43	70	78	>36	>100	>36	>36	69
Autres									
Epilepsie	non	possible	non	non	oui	oui	non	non	possible
EEG	normale	anormale	NF	NF	anormale	anormale	NF	NF	normale
IRM	atrophie du NC, putamen	normale	atrophie du NC	NF	NF	atrophie cérébelleuse	-	NF	atrophie du NC, putamen
Evolution									
Perte de la marche	13 ans 11 mois	non	non	?	6 ans 10 mois	3 ans 6 mois	non	non	Besoin d'aide à 16 ans
Régression	non	non	non	7 ans	5 ans 11 mois	3 ans 6 mois	non	non	16 ans
Gastrostomie	non	<2ans	non	?	6 ans 1/2	?	non	non	non

Tableau 2 : Caractéristiques concernant le résultat de l'IRM cérébral et de l'EEG, ainsi que l'évolution des symptômes au cours du temps chez les enfants avec résultats génétiques défavorables.

F = féminin, M = masculin, NC = noyau caudé, NF = non fait

Patient n°	8	9	12	14	15	17	21	23	24	29
Sexe	M	F	F	F	F	M	F	M	M	M
Hérédité	maternel	paternel	paternel	paternel	maternel	paternel	paternel	paternel	paternel	paternel
Parent symptomatique	oui	oui	oui	non	non	oui	oui	non	oui	oui
Parent testé	oui	45	-	-	40	-	NSP	-	décédé	décédé
(CAG)n										
Symptôme cognitif										
Redoublement	collège	primaire	-	-	maternelle	-	-	collège	collège	primaire
Niveau d'étude	lycée	ULIS	Bac Pro	CP	CLIS	-	-	IEM	déscolarisé	SEGPA
Rééducation (âge)	-	-	12	4	8	-	6	15	-	3
IQ test (âge)	16,6	NF	13 puis 17	6	5,4	-	6,3 puis 10,3	14,3	15,5	12
IQ test (résultat)	faible	-	régression	faible	faible	-	faible	faible	très faible	très faible
Symptôme psychiatrique										
Trouble de comportement	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	non	oui	non
Âge trouble de comportement	8	10	12	6	18	-	11,3	-	3	-
Suivi psychologue/psychiatre	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	NSP	oui
Symptôme moteur										
Trouble de la marche	8	9	13	3,5	non	-	non	15	10	2
Ralentissement	non	9	14	3,6	16	5,9	11	10	16,9	15,3
Dystonie	non	non	14	3,6	non	6,9	non	15	10	14,8
Figé	15	10	12	6,5	18,8	-	non	15	non	14
Trouble de déglutition	non	10	12	6,5	non	-	non	15	14	14,5
Trouble d'élocution	non	9	11	3,5	non	-	non	15	10	16
Âge de début du premier symptôme	8	9	11	3,5	5,4	5,9	6	10	3	2

Tableau 3 : Caractéristiques concernant l'âge du début des symptômes (en année) chez les enfants du MHJs+.

F = féminin, M = masculin, NC = non connu, NF = non fait, ULIS = unités localisées pour l'inclusion scolaire, IME = institut médico-éducatif
IEM = Institut d'Education motrice, SEGPA = Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté, CLIS = Classe pour l'inclusion scolaire

Patient n°	8	9	12	14	15	17	21	23	24	29
Sexe	M	F	F	F	F	M	F	M	M	M
Hérédité	maternel	paternel	paternel	paternel	maternel	paternel	paternel	paternel	paternel	paternel
Parent symptomatique	oui	oui	oui	non	non	oui	oui	non	oui	oui
Parent testé	oui	45	-	-	40	-	NSP	-	décédé	décédé
(CAG)n										
Autres										
Epilepsie	oui	oui	non	non	possible	non	non	non	non	non
EEG	normale	NF	normale	NF	normale	anormale	NF	normale	anormale	NF
IRM	sclérose hippocampique	NSP	atrophie des NC et du putamen	NSP	normale	-	-	hypersignal du striatum	normale	-
Evolution										
Perte de la marche	non	-	non	non	non	-	-	non	-	non
Régression	non	9	13	non	non	-	-	non	-	non
Gastrostomie	non	-	non	non	non	-	-	non	-	non

Tableau 4: Caractéristiques concernant le résultat de l'IRM cérébral et de l'EEG, ainsi que l'évolution des symptômes au cours du temps chez les patients MHJs+.

F = féminin, M = masculin, NC = noyau caudé, NF = non fait, NSP = ne sait pas

Discussion

La forme juvénile de la maladie de Huntington est souvent rapportée dans la littérature sous forme de cas reporté, peu d'étude sur une grande cohorte, probablement due à sa rareté (incidence de la MH entre 5 et 10/ 100 000 et seulement moins de 10% présente un début les symptômes avant l'âge de 20 ans et autour de 1% avant l'âge de 10 ans) (1,2,40). Cette cohorte comporte 37 patients, enfants et adolescents, adressés ou discutés dans le site pédiatrique du CRMR MH pour différentes raisons, mais 35/37 ont des antécédents familiaux de MH et l'apparition du moindre symptôme comportemental, cognitif ou moteur fait craindre à l'entourage un début de MH juvénile.

La plupart des publications concernant la MH juvénile insistent sur le délai entre les premiers symptômes et la réalisation du test génétique chez les mineurs à risque comme celle de Gonzalez-Alegre *et al.*(2). Ce délai diagnostique, de plusieurs années, est souvent considéré comme « un retard au diagnostic » devant des symptômes atypiques chez l'enfant. Cependant, comme certains auteurs le suggèrent, nous pensons que les cliniciens « se retiennent » de prescrire le test moléculaire de cette maladie actuellement sans traitement curatif chez ces mineurs en raison des conséquences personnelles, familiales et sociales d'un résultat défavorable. En effet la réalisation précoce d'un test dans cette population à risque, expose à deux risques observés dans ce travail : un diagnostic présymptomatique chez un enfant présentant des troubles psychologiques secondaires à l'expression de la maladie parentale ou chez un enfant présentant une autre pathologie neurologique progressive ou développementale. Ainsi dans ce travail les enfants sont classés dans deux groupes en fonction de la conviction du clinicien : actuellement symptomatiques ou non (18 patients MHJs+, 15 patients MHJs-, 2 non classés car non examinés dans le CRMR) que le test génétique ait été réalisé ou pas. Nous

pouvons préciser que dans le groupe MHJs+, les 10 enfants testés ont un résultat défavorable ; et que dans le groupe MHJs- certains patients ont un test défavorable, réalisé avant leur contact avec le CRMR, mais sont considérés comme présentant une autre pathologie.

La proportion des garçons et filles dans la cohorte montre bien qu'il s'agit bien d'une maladie autosomique dominante avec un risque de 50% d'être porteur de l'anomalie génétique quel que soit le sexe. La proportion des garçons et filles parmi les patients du groupe MHJs+ est de 5/4, similaire aux taux reportés par les autres études équivalentes (2,41,42) et à celui retrouvé chez les patients MHJs-.

Un test statistique a été réalisé pour comparer l'âge moyen des patients à la première consultation dans le CRMR entre le groupe MHJs+ et MHJs- et on ne trouve pas de différence significative. Ainsi, l'inquiétude des parents sur les premiers symptômes et les symptômes même de la maladie peuvent apparaître à tout âge. Une consultation précoce n'est pas synonyme d'un début de la maladie. A l'inverse, un développement normal initial ne met pas à l'abri de développer un jour la maladie. L'âge seul n'est donc pas un facteur discriminant.

L'hérédité paternelle est majoritaire dans l'ensemble de cette cohorte (69% MH dans famille paternelle), comme dans le groupe MHJs+ (83,3%) mais contraste avec celle du groupe MHJs- (46,7%). Le taux de l'hérédité paternelle des formes juvéniles de MH dans la littérature varie entre 75% à 100% (42–44). Cette prépondérance de l'hérédité paternelle est reliée au fait que les grandes expansions surviennent surtout dans le cas de transmission paternelle ; et que plus l'expansion est grande plus le début de la maladie est précoce. De plus, ce phénomène d'anticipation défini par l'âge de début de la maladie plus précoce chez l'enfant que chez le parent est observée autant chez les descendants garçons que les descendants fille, preuve qu'il s'agit du sexe du parent et non de l'enfant qui est déterminant (45).

Malgré la gravité potentielle de l'évolution des symptômes, et la lourdeur de la prise en charge une fois les symptômes débutés, un seul patient MHJs+ est dans une structure de soins de suite, deux patients MHJS- sont en internat à l'école en semaine (pour l'un IME et famille d'accueil) et les autres patients sont à domicile. Cette cohabitation est aussi observée et confirmée dans la littérature, et est le sujet de nombreux études : quel impact psychologique du test génétique chez les personnes à risque, quel pourcentage des personnes à risque allant jusqu'au bout de leur procédure, quelle sensibilité des symptômes rapportés par les parents « aidant » ou parents transmetteurs dans le diagnostic de MHJ, quel impact peut avoir sur l'état psychologique et plus loin quels conséquences sur la vie des enfants vivant dans un foyer avec un des parent gravement malade... (21,22,45,46). Toutes ces questions sont légitimes et intéressantes dans la prise en charge des patients suspects de la forme MHJ.

La MH est une maladie neurodégénérative avec l'apparition d'une symptomatologie progressive cognitive, psychiatrique et motrice, et même dans les formes les plus précoces de MH juvénile, il semble qu'il existe un intervalle libre de toute anomalie. Cependant, au cours de ce travail nous avons été frappés par des difficultés ou retard dans l'installation de certaines acquisitions psychomotrices et par la fréquence de difficultés scolaires évoquant parfois des troubles neuro-développementaux. Ceci nous a conduit à émettre plusieurs hypothèses : i) devant un retard des acquisitions psychomotrices lié à un trouble du développement en lien avec une autre étiologie, une MH juvénile est évoqué uniquement en raison des antécédents familiaux ? ii) il existe des troubles neuro-développementaux précédant la détérioration chez les patients atteints d'une MH juvénile ? Nous avons essayé d'être le plus précis possible en rétrospectif pour retracer le développement précoce de ces enfants. La majorité des patients ont marché à un âge normal, ce résultat était attendu puisque le début des symptômes moteurs de la MHJ survient après l'âge de 2 ans même dans les

formes les plus précoces. Quatre patients ont cependant marché tardivement, l'un dans le groupe MHJs+ et 3 dans le groupe MHJs-. Chez les 3 patients MHJs- ce retard à la marche, une des étapes clés du développement psychomoteur, est ou semble en lien avec une autre étiologie : un événement clastique en périnatal (patient n°13), un retard global du développement/déficience intellectuelle probablement d'origine génétique (n°15 et 27) (explorations par NGS en cours).

En ce qui concerne les symptômes cognitifs, ils concernent 69,4% des patients dans cette cohorte avec un âge moyen de début de la rééducation précoce, à 6,4 ans. Ces difficultés se manifestent aussi par des redoublements à des niveaux variables, témoignant de la variabilité du dernier niveau d'étude (ULIS, IME à BAC/lycée, avec quelques cas de déscolarisation). L'observation montre que plus le redoublement intervient tôt, plus le dernier niveau d'étude connu semble être faible (IME si redoublement en maternelle ou primaire, ULIS ou BAC Pro si redoublement en fin de primaire ou collège). Cela peut être probablement expliqué par le fait que plus le redoublement intervient tôt, plus ça témoigne de l'importance des difficultés rencontrées par les patients. Les raisons invoquées pour expliquer ces difficultés scolaires sont variables, allant des troubles du langage, au troubles visuo-spaciaux parfois associés en multidys. On note cependant que plus que la moitié des patients (53,3%) ont présenté des troubles de langage, incluant un retard de langage, dyslexie, dysorthographe. Dans la littérature, Yoon et col., ont signalé également une grande proportion de retard de langage dans leur cohorte de MH juvénile (19).

Comme cela est attendu, nous retrouvons les difficultés cognitives acquises chez les patients du groupe MHJs+, et tous les patients présentant un déclin cognitif objectivé par 2 tests neuropsychologiques successifs appartiennent à ce groupe. Ce déclin cognitif peut être le premier symptôme de la maladie, comme cela est décrit dans la littérature chez 6 sur 10 patients atteints d'une MHJ, ce déclin étant révélé par un redoublement scolaire (22). Ainsi, le

déclin cognitif et scolaire après une scolarité initiale normale plaident pour une maladie progressive et conduisent à éliminer d'autres pathologies neurodégénératives ou à évoquer une MH juvénile lorsqu'il existe d'autres symptômes évocateurs (moteurs ou radiologiques en particulier). Dans le groupe MHJs-, les difficultés scolaires peuvent apparaître comme secondaire au dysfonctionnement familial lié à la maladie parentale, dans ces cas les évaluations neuropsychologiques permettent de rassurer l'enfant, les parents et les professionnels ; ailleurs les difficultés scolaires précoces succèdent à un retard du développement psychomoteur lié à une autre pathologie neurologique.

La discussion concernant les troubles du comportement est assez similaire, ceux-ci pouvant initier la symptomatologie d'une MHJ, être secondaires aux difficultés liées à la l'inquiétude d'être touché par la maladie familiale, à la présence de la maladie parentale ou à une autre pathologie développementale ou progressive. Ainsi, 11 patients du groupe MHJs+ (61,1%) et 9 patients dans le groupe MHJs- (60%), présentent des troubles de comportement.

D'autres publications rapportent la présence de troubles cognitifs et de troubles comportementaux dans les 2 groupes de patients, dans des proportions et à un âge de début moyen similaires. Ainsi, Forrest Keenan et col., (46) montrent que parmi les personnes vivant dans une famille touchée par la MH, certains arrivent à vivre avec la maladie, l'aggravation physique et mentale de la personne malade, alors que d'autres ont plus de mal à faire face et développent des troubles psychiques, comportementaux ou autres, pouvant être confondus avec les symptômes de la maladie. Ce qui rend encore plus délicat voire parfois retarde le diagnostic. En effet, Forest *et col.* ont mis en évidence que certains jeunes vivant dans une famille touchée par la MH agissent en tant que pilier de la famille, s'occupant de leur parent malade, et qu'autant de responsabilités peuvent être à l'origine de négligence vis à vis de leurs études et avoir un effet délétère sur leur santé physique et mentale. Dans le CRMR

lorsqu'un enfant présente uniquement des difficultés scolaires ou comportementales, sans autre symptômes, nous préférons proposer un suivi psychologique en adaptant la scolarité pour laisser un espace de parole aux enfants et à leur parent, nous réalisons parfois une évaluation neuropsychologique pour rassurer l'enfant et ses parents ; l'enfant est réévalué au cours du temps, comme le suggère Lehman *et al* (29). Beardslee et col. ont montré également que 40% des enfants avec les parents atteints de pathologie chronique ont connu au moins un épisode de dépression majeure avant l'âge de 20 ans (48). Ils ont proposé une prise en charge précoce, ce qui améliorerait le comportement et le lien parent-enfants(21). La prise en charge des patients à risque doit ainsi comprendre le dépistage, la recherche de ces troubles et leur prise en charge : orientation vers une psychologue ou pédopsychiatre spécialisant dans la maladie.

De plus, le début des symptômes cognitifs précède souvent le début des symptômes moteurs comme cela est rapporté dans la littérature (22). A noter que dans la cohorte, l'âge précoce d'un redoublement n'est pas synonyme de la précocité des troubles moteurs.

Concernant les troubles moteurs, aucun des patients du groupe MHJs+ ne présente de chorée, symptôme « historique » de la forme adulte de la maladie de Huntington. Les symptômes moteurs les plus souvent rencontrés dans cette étude sont la dystonie (72%), le trouble de la marche (78%), la lenteur ou les troubles de la motricité fine (83%). Ces données confirment également la description de la forme MHJ dans la littérature (49). Les patients du groupe MHJs- n'ont quasiment pas de trouble moteur, sauf ceux qui ont d'autre diagnostic final dans cette étude. A noter que dans l'étude de Koutsis et al., 5 patients ayant un antécédent familial de MH et présentant au moins 2 critères parmi déclin cognitif, troubles du comportement, rigidité, troubles moteurs oraux ou épilepsie, ont un diagnostic moléculaire de MH favorable, ce qui souligne bien la non spécificité de ces critères considérés comme diagnostiques pour la MH juvénile(pour 10 patients remplissant les critères ayant un

diagnostic moléculaire pour MH défavorable) (49). Donc l'absence de signe moteur dans le tableau clinique doit inciter le clinicien à organiser un suivi et une prise en charge, mais le test moléculaire ne sera pas diagnostique chez ces patients. La littérature souligne également qu'il est très difficile de définir le début précis de la maladie, surtout si les premiers symptômes cognitifs ce qui est fréquent. ainsi dans la littérature, le début de la maladie est souvent défini par l'âge d'apparition des premiers symptômes moteurs, ce qui paraît être le seul critère spécifique, puisque les symptômes cognitifs ou les troubles comportements sont vraiment aspécifiques, non pathognomoniques de la maladie, et multifactoriels (difficulté de faire la part des choses entre la maladie elle-même et ses conséquences sur le fonctionnement familial), surtout dans les formes juvéniles.

Parmi les patients étudiés dans ce travail, le test génétique n'a pas toujours été réalisé à la demande des médecins du centre de référence, l'enfant étant parfois adressé devant un résultat défavorable. Ainsi, l'on observe que les recommandations concernant la réalisation du test génétique chez les enfants ne sont donc pas totalement respectées, ceci est souvent expliqué par la demande insistante des parents inquiets, comme le rapporte Joly *et al.* (32). En effet, la loi précise qu'un test génétique ne doit être réalisé chez les que s'il existe un bénéfice immédiat pour l'enfant ou sa famille, ce qui n'est pas le cas en ce qui concerne la MH puisqu'il n'existe pas à ce jour de traitement thérapeutique efficace et que la maladie familiale est connue dans la quasi-totalité des cas.

Ce travail illustre la difficulté de poser le diagnostic de MHJ symptomatique et la nécessité d'une grande rigueur et d'une expertise pour définir les indications du test moléculaire en accord avec le jeune et ses parents, en respectant les recommandations actuelles et les objectifs de la loi. En effet, si un test moléculaire favorable permet d'écartier le diagnostic, un test défavorable (50% des cas) ne permet pas de différencier formellement les

formes symptomatiques des formes présymptomatiques, peu masquer d'autres diagnostic étiologiques, et est lourd de conséquences pour l'enfant et sa prise en charge (difficultés d'orientation scolaires).

Le test génétique défavorable signifiant que l'enfant va être symptomatique un jour, plusieurs études se sont penchées sur la corrélation entre le nombre d'expansion et l'âge exacte des premiers symptômes. Elles ont toutes confirmé une corrélation inverse entre l'âge de début et le nombre de répétitions du triplet CAG, cependant cela ne permet de déterminer l'âge de début pour un patient donné. D'autre part la MHJ, ne met pas à l'abri ces enfants d'autres pathologies comme illustré dans ce travail (encéphalite à anticorps anti-récepteurs NMDA ou tumeur cérébrale...).

En dernier lieu, l'absence de traitement curatif efficace intervient également dans les indications du test moléculaire. Ainsi, différents auteurs se posent dans le cas de la maladie de Huntington, des questions éthiques sur l'intérêt du diagnostic moléculaire qui est sans bénéfice directe pour le patient, surtout s'il est mineur. La publication d'Andre *et al.* suggère que lorsque le diagnostic est fait tôt, cela permet de proposer aux patients de rentrer dans les études visant à intervenir avant la mort neuronale soit avant l'accumulation de produits dans les neurones (50). Ce dernier argument est à mettre dans la balance avec les autres pistes de réflexions, sous réserve de la validité éthique d'un tel argument. Dans l'étude de Joly et al, certains praticiens pensent que l'orientation des enfants peut justifier de faire un diagnostic pré symptomatique chez l'enfant à la demande des parents, ce qui ne correspond pas à notre expérience.

Tous ces thématiques doivent nous conforter dans le fait qu'il faut que ce test génétique soit fait au cas par cas, par une équipe pluridisciplinaire, avec une expertise sur la maladie pour être capable de préparer les parents, d'annoncer les résultats (favorable ou défavorable), et assurer le suivi par la suite selon le souhait et les besoins des patients et de

leurs parents. Les centres de références ont pour objectif justement d'apporter l'expertise dans ce domaine et les tests génétiques ainsi pratiqué doivent être réalisés que dans les centres de références pour éviter les diagnostics présymptomatiques chez les mineurs comme certains cas sus-cités.

Autre thématique éthique à soulever étant qu'en cas de diagnostic défavorable chez l'enfant, comme il s'agit de pathologie autosomique dominante, on risque de réaliser un diagnostic pré symptomatique chez les parents, sans qu'ils soient vraiment préparés, du moins, moins bien que s'ils avaient fait la démarche d'un diagnostic présymptomatiques eux mêmes. Dans notre cohorte, beaucoup de parents ne connaissent pas leur statut. Ceci est souvent observé dans d'autres études également, avec seulement 20% des adultes à risque qui souhaitent connaître leur statut, et moins encore qui vont jusqu'au bout de la procédure (30).

La prise en charge proposée dans le CRMR pédiatrique est faite de façon systématique, comprenant un bilan étiologique pour rechercher les diagnostics différentiels plausibles. Ce bilan étiologique permet parfois de redresser les diagnostics (délétion chromosomique, tumeur cérébrale, déficience intellectuelle familiale...). Cela permet d'avoir une évaluation neuropsychologique et organiser la rééducation si besoin, les prises en charges paramédicales si besoin, aider dans la décision d'orientation avec l'équipe des institutrices de l'hôpital. Les démarches administratives telles que les demandes de prise-en-charge d'une affection de longue durée (ALD), à 100% ou les dossiers à la MDPH sont réalisées dans le service, afin d'optimiser les aides pour les patients, et les aidants - parents. Le centre de référence permet aussi d'aider à l'annonce du diagnostic. Le diagnostic de biologie moléculaire ainsi fait doit être rendu lors d'une consultation dédiée. Comme nous l'avons exposé plus haut, il faut rester prudent sur l'interprétation de chaque signe clinique (en rapport ou non avec la maladie). L'impact psychologique d'une telle annonce doit être également pris en compte pour l'enfant

et les parents. Un suivi est à organiser en alternance entre le CRMR et le centre de proximité, en accord avec les parents et l'enfant. Dans notre étude, un couple est venu en consultation sans l'enfant pour avoir les informations sur la MHJ et sur les traitements éventuels. C'est aussi une des missions du CRMR.

Une évaluation neuropsychologique de façon systématique pour chaque enfant adressé dans le centre, avec les tests poussés, peuvent apporter les informations sur les types de difficultés, et leur spécificité dans la maladie de Huntington juvénile. Une prise en charge adaptée pourra être proposée lorsque les difficultés seront identifiées et évaluées. D'autre part, si une régression est notée, avec ou sans dégradation des résultats scolaires, on peut rapprocher le suivi et proposer une orientation différente. (puisque'une régression est un argument fort pour dire que les symptômes sont liés à la maladie de Huntington). Le test génétique devrait être discuté en centre de référence, par une équipe de pluridisciplinarité, permettant de préparer l'enfant et les parents au résultat du test. Le suivi peut être réalisé en centre de proximité, mais toujours avec tandem avec centre de référence, pour préparer au passage dans le centre à l'âge d'adulte de ces jeunes patients. Un suivi psychologique peut être et doit être proposé à notre avis pour tout patient adressé dans le centre, pour un dépistage précoce des éléments pouvant influencer le développement cognitif, émotionnel, comportemental de l'enfant et pour les prendre en charge de façon aussi précocément que possible.

Conclusion

La triade clinique décrite comme évocatrice du diagnostic dans la maladie de Huntington est souvent absente chez les patients débutant la maladie à l'âge pédiatrique (forme juvénile concernant 10% des patients). Dans ces formes juvéniles, le diagnostic est évoqué plutôt à partir d'un faisceau d'argument associant l'histoire familiale et la symptomatologie souvent peu spécifique (troubles cognitifs, comportementaux et/ou moteurs). Dans la majorité des cas, le diagnostic positif requière des explorations complémentaires, en particulier l'évaluation neuropsychologique et l'IRM cérébrale. La répétition des tests neuropsychologiques mettant une évidence un déclin cognitif est parfois nécessaire. Cette atteinte pouvant précéder l'apparition des symptômes moteurs est un argument fort dans la réflexion. L'IRM est l'élément clé du diagnostic montrant une atrophie cérébelleuse parfois (chez les très jeunes enfants), mais le plus souvent une atteinte du striatum comme chez les adultes. En effet, le test moléculaire étant positif chez 50% des enfants nés dans une famille touchée par la MH, un résultat génétique défavorable à lui seul n'est pas diagnostique et expose à un risque important de diagnostics présymptomatiques et d'erreurs diagnostiques (symptomatologie liée à une autre maladie neurologique ou difficultés engendrées par la maladie parentale). Ainsi en cas de résultat positif, il est nécessaire de revenir à la clinique et aux examens complémentaires avant de poser un diagnostic définitif.

Les résultats de notre étude confirment les données de la littérature. Le test génétique ne permet que de conforter l'impression clinique du clinicien, car sans sa conviction, les symptômes présentés par les patients peuvent être non en lien avec la maladie de Huntington. Il faudra alors s'acharner à faire un bilan complet de diagnostic différentiel, car dans certains cas, il existe un traitement curatif, contrairement à la maladie de Huntington. Dans notre

cohorte, chez 17/45 enfants, la symptomatologie est considérée comme secondaire aux dysfonctionnements engendrés par la pathologie parentale et chez 2/45 une autre étiologie a été identifiée.

D'autre part, ce travail montre la présence des troubles neurodéveloppementaux, nécessitant une prise en charge paramédicale (kinésithérapie, orthophonie, ergothérapie, psychomotricité) chez 66% des patients présentant une MH juvénile. Une scoliose précoce est présente également chez 27,8% de ces patients. L'interprétation de ces données nécessite une étude sur une cohorte plus importante afin de préciser si ces troubles d'apprentissages sont un signe précoce de la maladie ou une conséquence des dysfonctionnements engendrés par la pathologie parentale.

Ce travail illustre les difficultés du diagnostic de MH juvénile au début de la maladie et la complexité de la démarche diagnostique chez l'enfant. L'indication du test génétique chez les patients pédiatriques nécessite une discussion en équipe, avec l'enfant et ses parents, tout en respectant la législation, afin d'éviter des diagnostics présymptomatiques « sauvages » et les erreurs diagnostiques. Les évaluations neuropsychologiques ainsi que l'IRM sont à notre sens indispensables dans la démarche diagnostique des formes pédiatriques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Raffelsbauer D. La maladie de Huntington - European Huntington's Disease Network [Internet]. European Huntington's disease Network; 2012. Disponible sur: <http://www.euro-hd.net/html/disease?eurohdsid=841c33d17da88146399cc93b890e2878>.
2. Gonzalez-Alegre P, Afifi AK. Clinical characteristics of childhood-onset (juvenile) Huntington disease: report of 12 patients and review of the literature. *J Child Neurol.* mars 2006;21(3):223-9.
3. Nance MA. Genetic testing of children at risk for Huntington's disease. US Huntington Disease Genetic Testing Group. *Neurology.* oct 1997;49(4):1048-53.
4. Lopes F, Barbosa M, Ameer A, Soares G, de Sá J, Dias AI, et al. Identification of novel genetic causes of Rett syndrome- *like* phenotypes. *J Med Genet.* mars 2016;53(3):190-9.
5. Rodan LH, Cohen J, Fatemi A, Gillis T, Lucente D, Gusella J, et al. A novel neurodevelopmental disorder associated with compound heterozygous variants in the huntingtin gene. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2016;24(12):1826-7.
6. Squitieri F, Gellera C, Cannella M, Mariotti C, Cislighi G, Rubinsztein DC, et al. Homozygosity for CAG mutation in Huntington disease is associated with a more severe clinical course. *Brain J Neurol.* avr 2003;126(Pt 4):946-55.
7. Lora Bean PB-T on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. American College of Medical Genetics and Genomics Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories, 2014 edition: technical standards and guidelines for Huntington disease [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/gim2014146>
8. Nahhas FA, Garbern J, Krajewski KM, Roa BB, Feldman GL. Juvenile onset Huntington disease resulting from a very large maternal expansion. *Am J Med Genet A.* 1 sept 2005;137A(3):328-31.
9. Papapetropoulos S, Lopez-Alberola R, Baumbach L, Russell A, Gonzalez MA, Bowen BC, et al. Case of maternally transmitted juvenile Huntington's disease with a very large trinucleotide repeat. *Mov Disord.* oct 2005;20(10):1380-3.
10. Seneca S, Fagnart D, Keymolen K, Lissens W, Hasaerts D, Debulpaep S, et al. Early onset Huntington disease: a neuronal degeneration syndrome. *Eur J Pediatr.* déc 2004;163(12):717-21.
11. Milunsky JM, Maher TA, Loose BA, Darras BT, Ito M. XL PCR for the detection of large trinucleotide expansions in juvenile Huntington's disease. *Clin Genet.* juill 2003;64(1):70-3.
12. Metzger S, Saukko M, Van Che H, Tong L, Puder Y, Riess O, et al. Age at onset in Huntington's disease is modified by the autophagy pathway: implication of the V471A polymorphism in Atg7. *Hum Genet.* oct 2010;128(4):453-9.
13. Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Aspects of Huntington's Disease. *Curr Top Behav Neurosci.* 2015;22:3-31.
14. Roos RAC. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 20 déc 2010;5:40.
15. Ruocco HH, Lopes-Cendes I, Laurito TL, Li LM, Cendes F. Clinical presentation of juvenile Huntington disease. *Arq Neuropsiquiatr.* mars 2006;64(1):5-9.
16. Siesling S, Vegter-van der Vlis M, Roos RA. Juvenile Huntington disease in the

Netherlands. *Pediatr Neurol.* juill 1997;17(1):37-43.

17. Xing S, Chen L, Chen X, Pei Z, Zeng J, Li J. Excessive blinking as an initial manifestation of juvenile Huntington's disease. *Neurol Sci.* sept 2008;29(4):275-7.

18. Gambardella A, Muglia M, Labate A, Magariello A, Gabriele AL, Mazzei R, et al. Juvenile Huntington's disease presenting as progressive myoclonic epilepsy. *Neurology.* 28 août 2001;57(4):708-11.

19. Yoon G, Kramer J, Zanko A, Guzijan M, Lin S, Foster-Barber A, et al. Speech and language delay are early manifestations of juvenile-onset Huntington disease. *Neurology.* 10 oct 2006;67(7):1265-7.

20. Vamos M, Hambridge J, Edwards M, Conaghan J. The impact of Huntington's disease on family life. *Psychosomatics.* sept 2007;48(5):400-4.

21. Beardslee WR, Gladstone TR, Wright EJ, Cooper AB. A family-based approach to the prevention of depressive symptoms in children at risk: evidence of parental and child change. *Pediatrics.* août 2003;112(2):e119-31.

22. Ribai P, Nguyen K, Hahn-Barma V, Gourfinkel-An I, Vidailhet M, Legout A, et al. Psychiatric and cognitive difficulties as indicators of juvenile huntington disease onset in 29 patients. *Arch Neurol.* juin 2007;64(6):813-9.

23. Smith JA, Brewer HM, Eatough V, Stanley CA, Glendinning NW, Quarrell OW. The personal experience of juvenile Huntington's disease: an interpretative phenomenological analysis of parents' accounts of the primary features of a rare genetic condition. *Clin Genet.* juin 2006;69(6):486-96.

24. Ho VB, Chuang HS, Rovira MJ, Koo B. Juvenile Huntington disease: CT and MR features. *AJNR Am J Neuroradiol.* août 1995;16(7):1405-12.

25. Rosas HD, Koroshetz WJ, Chen YI, Skeuse C, Vangel M, Cudkovicz ME, et al. Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: an MRI-based morphometric analysis. *Neurology.* 27 mai 2003;60(10):1615-20.

26. Schapiro M, Cecil KM, Doescher J, Kiefer AM, Jones BV. MR imaging and spectroscopy in juvenile Huntington disease. *Pediatr Radiol.* août 2004;34(8):640-3.

27. Sakazume S, Yoshinari S, Oguma E, Utsuno E, Ishii T, Narumi Y, et al. A patient with early onset Huntington disease and severe cerebellar atrophy. *Am J Med Genet A.* 15 févr 2009;149A(4):598-601.

28. Nicolas G, Devys D, Goldenberg A, Maltete D, Herve C, Hannequin D, 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.* avr 2011;155A(4):815-8.

29. Lehman RK, Nance M. Family history in juvenile Huntington disease: do the signs point to « yes » or « very doubtful »? *Neurology.* 12 mars 2013;80(11):976-7.

30. Evers-Kiebooms G, Decruyenaere M. Predictive testing for Huntington's disease: a challenge for persons at risk and for professionals. *Patient Educ Couns.* sept 1998;35(1):15-26.

31. Tozzo P, Caenazzo L, Rodriguez D. Genetic Testing for Minors: Comparison between Italian and British Guidelines. *Genet Res Int.* 2012;2012:786930.

32. Joly L, Thauvin-Robinet C, Huet F, Pinoit JM, Contrain A, Cassini C, et al. [Genetic testing in asymptomatic minors: a survey among French geneticists]. *Arch Pediatr.* juill 2010;17(7):1000-7.

33. Osborne JP, Munson P, Burman D. Huntington's chorea. Report of 3 cases and review of the literature. *Arch Child.* févr 1982;57(2):99-103.

34. Durr A, Viville S. [Huntington disease: presymptomatic testing, prenatal diagnosis, preimplantation genetic diagnosis experience]. *Gynecol Obstet Fertil.* oct 2007;35(10):1051-4.

35. Bouchghoul H, Clément S-F, Vauthier D, Cazeneuve C, Noel S, Dommergues M, et al. Prenatal testing in Huntington disease: after the test, choices recommence. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2016;24(11):1535-40.
36. Stevanin G, Camuzat A, Holmes SE, Julien C, Sahloul R, Dodé C, et al. CAG/CTG repeat expansions at the Huntington's disease-like 2 locus are rare in Huntington's disease patients. *Neurology*. 26 mars 2002;58(6):965-7.
37. Sørensen SA, Fenger K. Causes of death in patients with Huntington's disease and in unaffected first degree relatives. *J Med Genet*. déc 1992;29(12):911-4.
38. Heemskerk A-W, Roos RAC. Aspiration pneumonia and death in Huntington's disease. *PLoS Curr*. 30 janv 2012;4:RRN1293.
39. Sipilä JOT, Posti JP, Majamaa K. Chronic subdural hematomas in Finnish patients with Huntington's disease. *Acta Neurochir (Wien)*. août 2016;158(8):1487-90.
40. Patra KC, Shirolkar MS. Childhood-onset (Juvenile) Huntington's disease: A rare case report. *J Pediatr Neurosci*. sept 2015;10(3):276-9.
41. Moser AD, Epping E, Espe-Pfeifer P, Martin E, Zhorne L, Mathews K, et al. A survey-based study identifies common but unrecognized symptoms in a large series of juvenile Huntington's disease. *Neurodegener Dis Manag*. oct 2017;7(5):307-15.
42. Farrer LA, Conneally PM. Predictability of phenotype in Huntington's disease. *Arch Neurol*. janv 1987;44(1):109-13.
43. Menkes JH. Huntington disease: finding the gene and after. *Pediatr Neurol*. avr 1988;4(2):73-8.
44. Myers RH, Goldman D, Bird ED, Sax DS, Merrill CR, Schoenfeld M, et al. Maternal transmission in Huntington's disease. *Lancet Lond Engl*. 29 janv 1983;1(8318):208-10.
45. Nance MA, Myers RH. Juvenile onset Huntington's disease--clinical and research perspectives. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2001;7(3):153-7.
46. Forrest Keenan K, Miedzybrodzka Z, van Teijlingen E, McKee L, Simpson SA. Young people's experiences of growing up in a family affected by Huntington's disease. *Clin Genet*. févr 2007;71(2):120-9.
47. Coulson NS, Buchanan H, Aubeeluck A. Social support in cyberspace: a content analysis of communication within a Huntington's disease online support group. *Patient Educ Couns*. oct 2007;68(2):173-8.
48. Beardslee WR, Versage EM, Gladstone TR. Children of affectively ill parents: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. nov 1998;37(11):1134-41.
49. Koutsis G, Karadima G, Kladi A, Panas M. The challenge of juvenile Huntington disease: to test or not to test. *Neurology*. 12 mars 2013;80(11):990-6.
50. Andre R, Wild EJ, Tabrizi SJ. Huntington's disease: fighting on many fronts. *Brain J Neurol*. avr 2012;135(Pt 4):998-1001.

Annexe 1

Figure 1 : Diagramme du gène HTT et la localisation du polymorphisme du triplet CAG (7).	10
Figure 2 : Atrophie du noyau caudé et du putamen sur les séquences T1 (A), Flair (B) et T2 (C). (23)	18
Figure 3 : Volume des différentes structures cérébrales chez les patients atteints de la maladie de Huntington comparés aux cas contrôles	19
Figure 4 : Atrophie cérébelleuse associée à une atrophie des globes pall, chez une patiente de 4 ans, diagnostiqué de maladie de Huntington	20
Figure 5 : Atrophie cérébelleuse chez un patient de 2 ans, à l'IRM sur une coupe sagittal et une coupe coronale, séquence T2. Diagnostic de maladie de Huntington.	20
Figure 6 : Evolution du choix de diagnostic prénatal (DPN) après un premier DPN (35). ...	23
Figure 7. IRM cérébrale réalisée à l'âge de 14 ans chez la patiente n°12 considérée comme cliniquement symptomatique de MH juvénile; Séquence FLAIR : hypersignal et atrophie des noyaux caudés et des putamen.	41
Figure 8 : IRM cérébrale réalisée à l'âge de 3 ans chez le patient n°18 considéré comme symptomatique cliniquement; séquence pondérée en T2 : normalité des caudées et des putamen, atrophie cérébelleuse.	41

Annexe 2

Tableau 1 : Caractéristiques concernant l'âge du début des symptômes (en année) chez les enfants avec résultats génétiques défavorables.	43
Tableau 2 : Caractéristiques concernant le résultat de l'IRM cérébral et de l'EEG, ainsi que l'évolution des symptômes au cours du temps chez les enfants avec résultats génétiques défavorables.	44
Tableau 3 : Caractéristiques concernant l'âge du début des symptômes (en année) chez les enfants du MHJs+.	45
Tableau 4 : Caractéristiques concernant le résultat de l'IRM cérébral et de l'EEG, ainsi que l'évolution des symptômes au cours du temps chez les patients MHJs+.	46

Maladie de Huntington juvénile et les difficultés rencontrées par les enfants non symptomatiques vivants dans une famille touchée par la maladie

La maladie de Huntington (MH), maladie neurodégénérative d'origine génétique, dominante, ne débute avant l'âge de 20 ans que chez 10% des patients. Cette étude rétrospective concerne 37 enfants et adolescents nés dans une famille touchée par la MH et adressés au CRMR MH pédiatrique entre 2005 et 2017. Nous avons étudié les motifs de consultation, la symptomatologie initiale des formes juvéniles, les difficultés « secondaires » liés à la présence de maladie parentale, et la démarche diagnostique spécifique à cet âge. 18/37 patients sont atteints d'une MH juvénile : aucun ne présentait la triade symptomatique évocatrice décrite chez l'adulte, leur symptomatologie initiale était souvent peu spécifique rendant la démarche diagnostique complexe. Le test moléculaire, théoriquement défavorable chez 50% d'entre eux, ne permet pas de différencier formellement les formes symptomatiques des formes présymptomatiques. A cet âge, il est donc nécessaire de discuter de nombreux diagnostics différentiels et nous pensons que les évaluations neuropsychologiques et l'IRM sont indispensables. Nous avons été frappés par la fréquence de troubles neurodéveloppementaux (66%) et des scoliose (27%) dans ces formes juvéniles de MH. Chez 17/37 enfants la symptomatologie est considérée comme secondaire aux dysfonctionnements engendrés par la pathologie parentale et chez 2/37 une autre étiologie a été identifiée.

Ce travail illustre les difficultés du diagnostic de MH juvénile au début de la maladie et la complexité de la démarche diagnostique. Ainsi l'indication du test génétique à l'âge pédiatrique nécessite d'être discutée en équipe, avec l'enfant et ses parents, tout en respectant la législation.

Mots clés: maladie de Huntington, forme juvénile, troubles neurodéveloppementaux, CRMR

Juvenile Huntington disease and difficulties for asymptomatic children living in families affected by Huntington

Huntington disease (HD) is a neurodegenerative disease of genetic origin, fewer than 10% of patients present before the age of 20. This study based about 37 children and adolescents born in family affected by HD, and admitted to the juvenile HD (JHD) Central Ward from 2005 to 2017. We studied the reason of consultation, the initial symptomatology of JHD, secondary difficulties linked to parental disease and approach to diagnose at this age. 18 out of 37 patients develop symptoms suggestive of JHD : none of them present the suggestive triad of clinical characteristics of HD that are present in adult, their initial symptomatology's low rate specificity make the approach to diagnose more complicated. In fact, the genetic testing can be theoretically unfavorable in 50% of the cases, and do not allow differentiating the pre-symptomatic and predictive genetic testing from symptomatic patient's testing.

At this age, it is therefore necessary to discuss many differential diagnoses and we believe that neuropsychological assessments and MRI are essential. We were surprised by numbers of patients who have troubles in learning (neurodevelopmental disorders) (66%) and scoliosis (27%). For 17 patients out of 37, their symptomatology is secondary to dysfunction created by parental disease and for 2 patients, another disease were diagnosed. This study shows the difficulty in JHD diagnosis at the beginning of the disease and complexity to approach and diagnose. Thus, the direction of genetic testing in minors need to be discussed with the child and his or her parents, while respecting the legislation.

Keywords: Huntington disease, juvenile Huntington disease, central ward, learning trouble, neurodevelopmental disorder

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06**