



SERVICE INTÉGRÉ
D'AIDE AUX CHORÉIQUES



ISOSL
Intercommunale de Soins
Spécialisés de Liège



★ Introduction Clinique à la maladie de **Huntington**

Dr. Z. JEDIDI, Neurologue, MD, PhD.

Cours de Maîtrise: formation spécifique en Neurologie
08 juin 23 - CHU de Liège



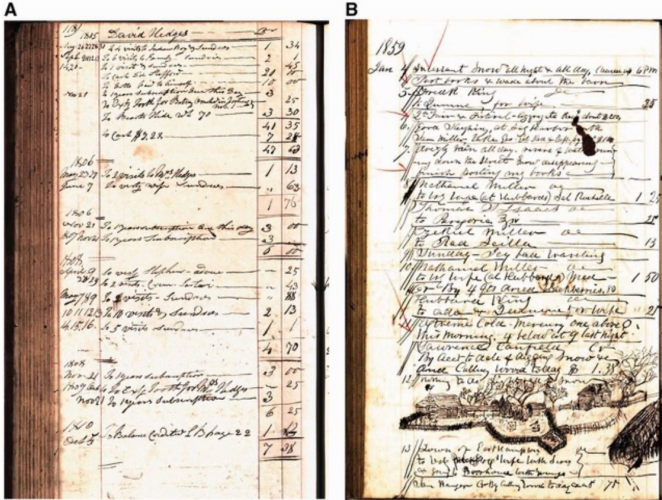
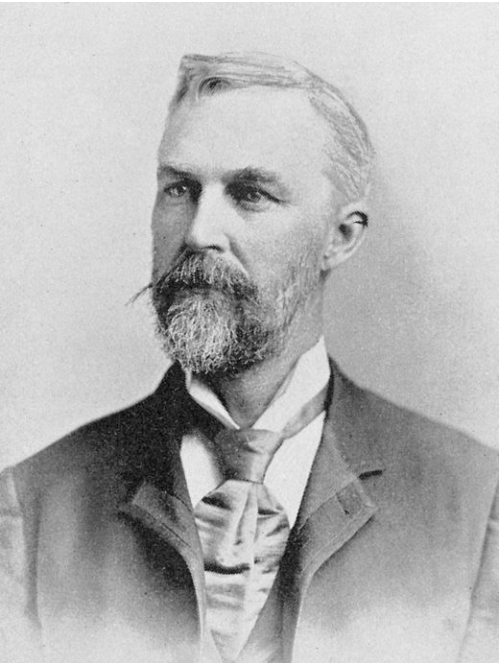
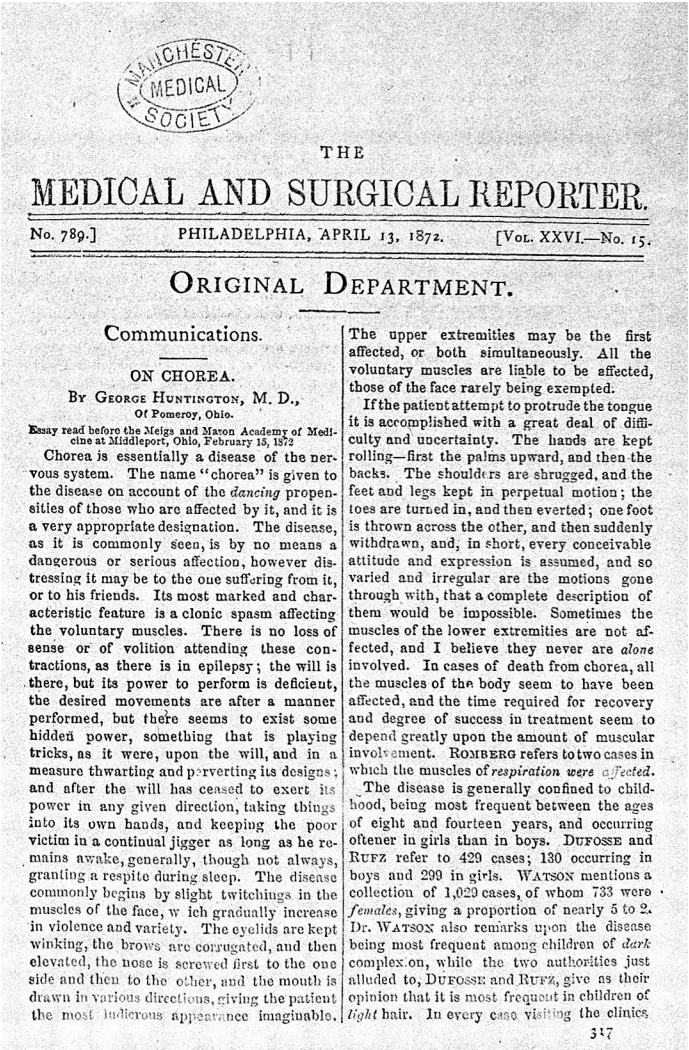
15 février 1872

Georges Huntington

(1850-1916)

+ Dr. Georges Lee Huntington (1811 – 1881) son père
+ Dr. Abel Huntington (1778-1858) son grd-père

Généralistes, East Hampton, Long Island



15 février 1872

Georges **H**untington

(1850-1916)

+ Dr. Georges Lee Huntington (1811 – 1881) son père
+ Dr. Abel Huntington (1778-1858) son grd-père

Généralistes, East Hampton, Long Island



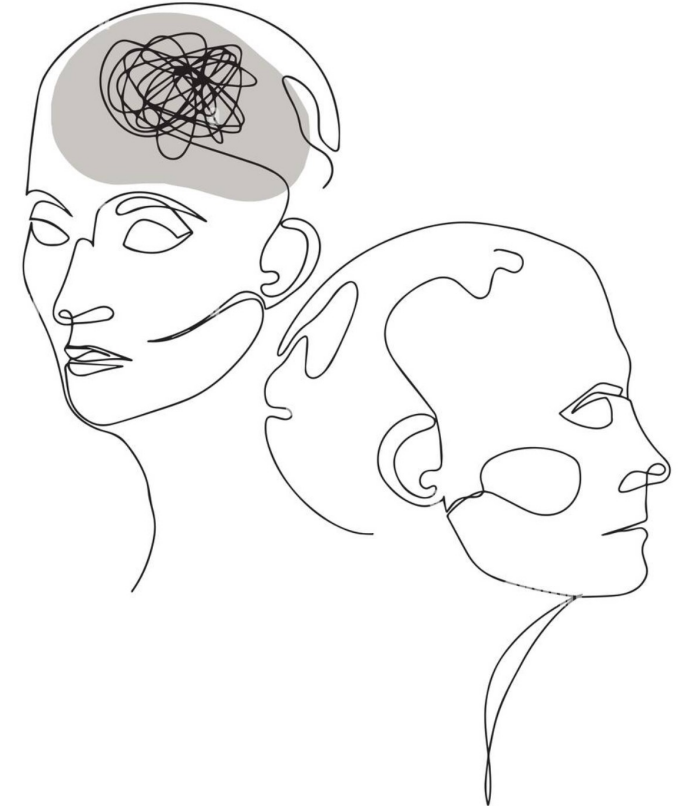
The hereditary chorea, as I shall call it, is confined to certain and fortunately a few families, and has been transmitted to them, an heirloom from generations away back in the dim past. It is spoken of by those in whose veins the seeds of the disease are known to exist, with a kind of horror, and not at all alluded to except through dire necessity, when it is mentioned as "that disorder." It is attended generally by all the symptoms of common chorea, only in an aggravated degree, hardly ever manifesting itself until adult or middle life, and then coming on gradually but surely, increasing by degrees, and often occupying years in its development, until the hapless sufferer is but a quivering wreck of his former self.

It is as common and is indeed, I believe, more common among men than women, while I am not aware that season or complexion has any influence in the matter. There are three marked peculiarities in this disease: 1. Its hereditary nature. 2. A tendency to insanity and suicide. 3. Its manifesting itself as a grave disease only in adult life.

★ Présentation Clinique

PREVALENCE

- 5 à 9 malades pour 100 000 au sein de la population caucasienne. Code Orpha 339.
- Sa prévalence est plus basse (+/- 10x) dans la plupart des pays asiatiques (moy. Répétition C.A.G. > europe)
- Prévalence plus importante en **Tasmanie** & au **Venezuela**, dans la région du lac Maracaibo; région où les recherches ont permis d'identifier le gène coupable (effet fondateur).



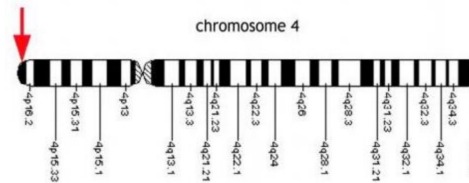
Rawlins MD, Wexler NS, Wexler AR, Tabrizi SJ, Douglas I, Evans SJ, Smeeth L. The Prevalence of Huntington's Disease. *Neuroepidemiology*. 2016;46(2):144-53. doi: 10.1159/000443738. Epub 2016 Jan 30. PMID: 26824438.

Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2012 Aug;27(9):1083-91. doi: 10.1002/mds.25075. Epub 2012 Jun 12. PMID: 22692795.

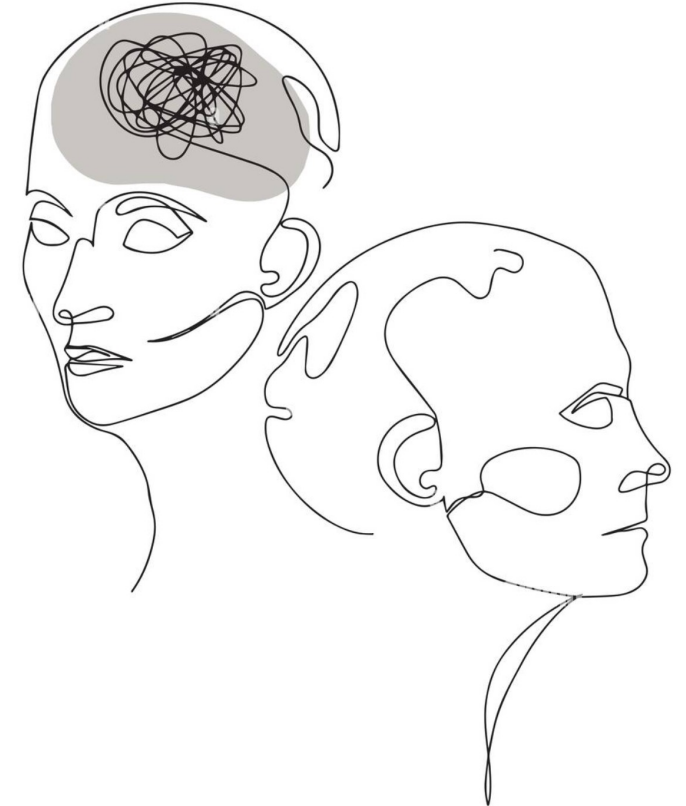
★ Présentation Clinique

PHYSIOPATHOLOGIE

- Mutation **génétique**
- **Gène** (appelé gène *HD* ou *IT15*) isolé en 1993.
- Situé sur le **chromosome 4** (locus p16.3) et code pour une grosse protéine (**Huntingtine**) qui régule diverses fonctions cellulaires comme le *trafic vésiculaire*, la *sécrétion de facteurs neurotrophiques* comme le *BDNF*, la *concentration en fer*, l'*apoptose*.
- Rôle également dans le **développement cérébral** & la neurogénèse et le développement embryonnaire.



Localisation du gène IT15 à l'extrémité du bras court du chromosome 4



Wiggins R, Feigin A. Emerging therapeutics in Huntington's disease. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2021 Sep;26(3):295-302. doi: 10.1080/14728214.2021.1962285. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34319843.

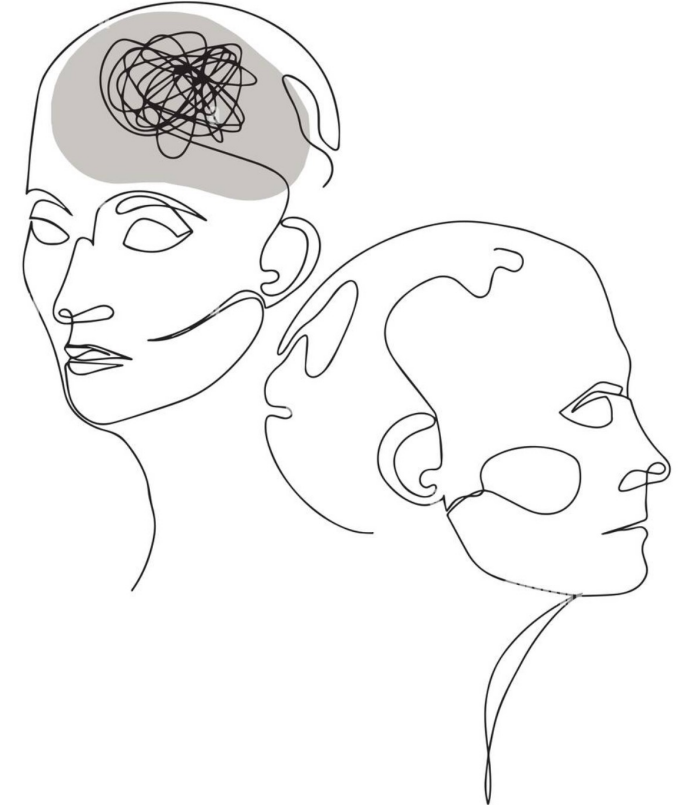
Roze E, Betuing S, Deyts C, Vidailhet M, Caboche J. Physiopathologie de la maladie de Huntington: état des connaissances [Pathophysiology of Huntington's disease: an update]. *Rev Neurol (Paris)*. 2008 Dec;164(12):977-94. French. doi: 10.1016/j.neurol.2008.03.006. Epub 2008 May 13. PMID: 18808762.

Walker FO. Huntington's disease. *Lancet*. 2007 Jan 20;369(9557):218-28. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60111-1. PMID: 17240289.

★ Présentation Clinique

PHYSIOPATHOLOGIE

- Pénétrance complète
 - Anticipation **PATERNELLE** +/- sévère ★
 - Décours très **variable** d'une personne à l'autre, même au sein d'une même famille
 - Durée de vie moyenne après les premiers symptômes +/- **15 à 20** ans.
- Rares cas décrits d'anticipation maternelle
 - Généralement père + 3 – 9 CAG & Mère -1, 0, +1 CAG



Wiggins R, Feigin A. Emerging therapeutics in Huntington's disease. Expert Opin Emerg Drugs. 2021 Sep;26(3):295-302. doi: 10.1080/14728214.2021.1962285. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34319843.

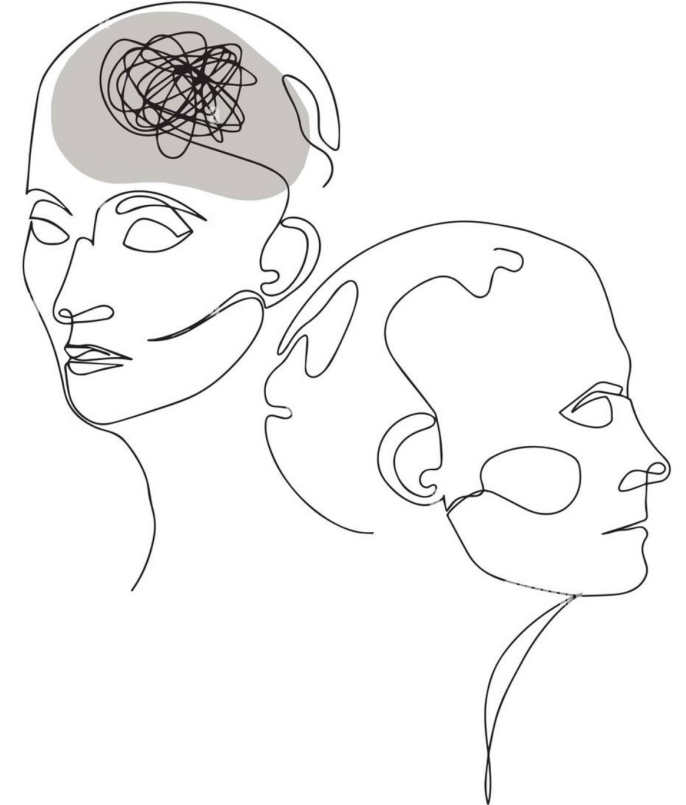
Roze E, Betuing S, Deyts C, Vidailhet M, Caboche J. Physiopathologie de la maladie de Huntington: état des connaissances. Rev Neurol (Paris). 2008 Dec;164(12):977-94. French. doi: 10.1016/j.neurol.2008.03.006. Epub 2008 May 13. PMID: 18808762.

Walker FO. Huntington's disease. Lancet. 2007 Jan 20;369(9557):218-28. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60111-1. PMID: 17240289.

★ Présentation Clinique

PHYSIOPATHOLOGIE

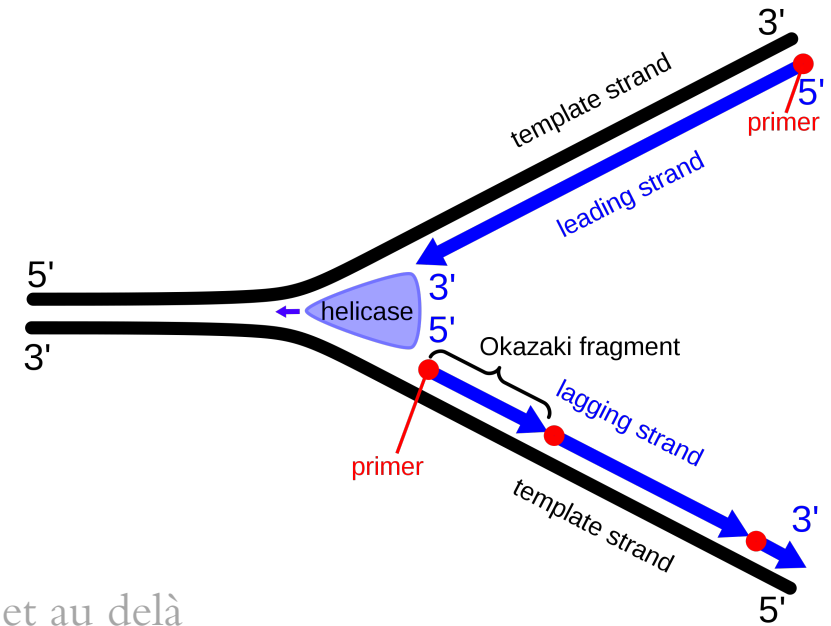
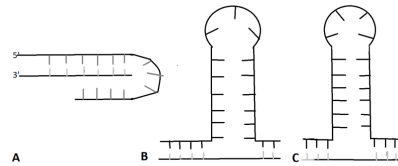
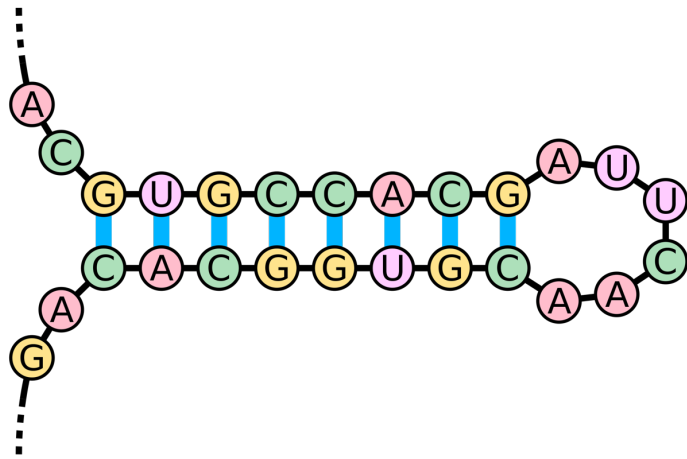
- La protéine est **ubiquitaire (testicules, foie, pancréas, côlon)**...mais la mutation du gène ne provoque presque que des dommages cérébraux
- Rôle des **interactions** entre la Huntingtine & d'autres complexes protéiques (>19), uniquement présents au niveau du SNC (HAP1&2).
- La Huntingtine "périphérique" serait surtout utile au début de la vie et lors du développement embryonnaire.
- Dans sa partie N-terminale (5'), le nombre de **glutamines** (codées par le triplet CAG) peut varier de **6 à 36** pour une protéine **normale**. Si le nombre de glutamines **dépasse 36**, la protéine change de conformation et provoque le développement de la **MH**



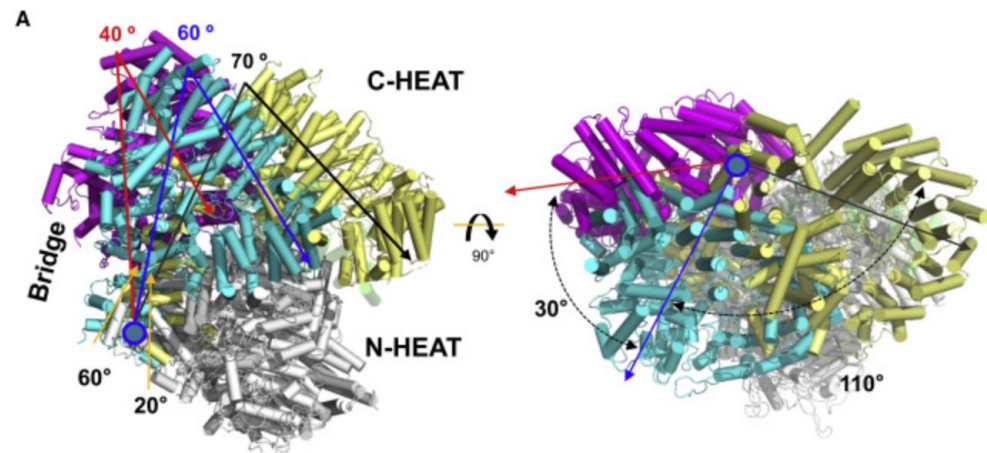
Wiggins R, Feigin A. Emerging therapeutics in Huntington's disease. Expert Opin Emerg Drugs. 2021 Sep;26(3):295-302. doi: 10.1080/14728214.2021.1962285. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34319843.

Roze E, Betuing S, Deyts C, Vidailhet M, Caboche J. Physiopathologie de la maladie de Huntington: état des connaissances. Rev Neurol (Paris). 2008 Dec;164(12):977-94. French. doi: 10.1016/j.neurol.2008.03.006. Epub 2008 May 13. PMID: 18808762.

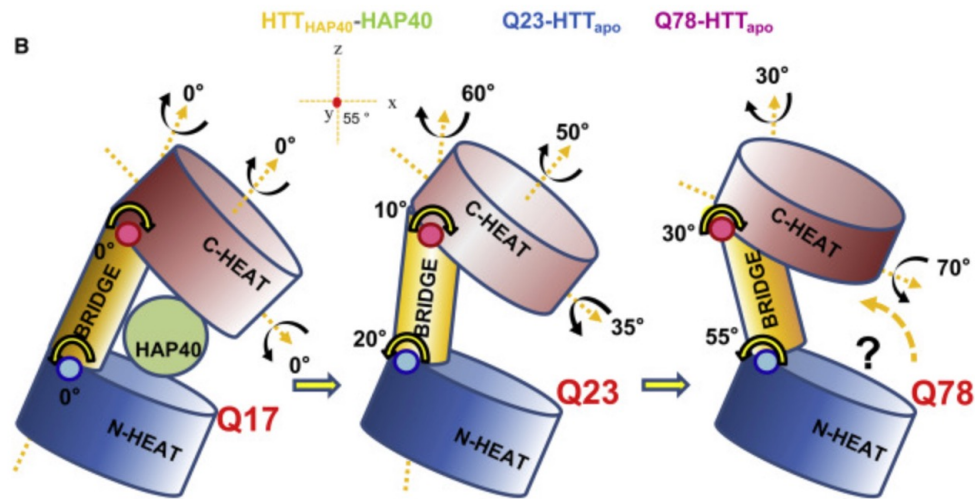
Walker FO. Huntington's disease. Lancet. 2007 Jan 20;369(9557):218-28. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60111-1. PMID: 17240289.



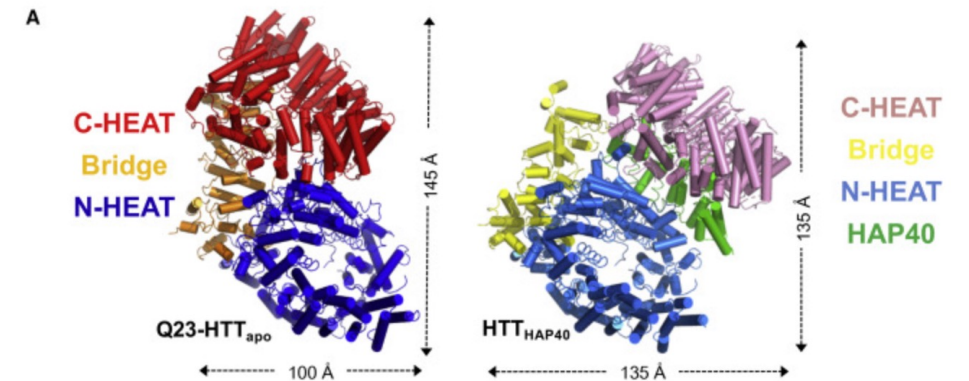
Les triplets CAG, GAA, CTG, CGC, CGG, sont instables par nature et au delà d'un certain seuil (souvent +/- 40 répétitions) les brins d'ADN longs et flexibles peuvent glisser anormalement et former des structures qui provoquent des erreurs de réplication (surtout en raison de la petite taille des fragments d'Okazaki) et aggravent l'expansion surtout lors de la synthèse du brin 3' → 5'.



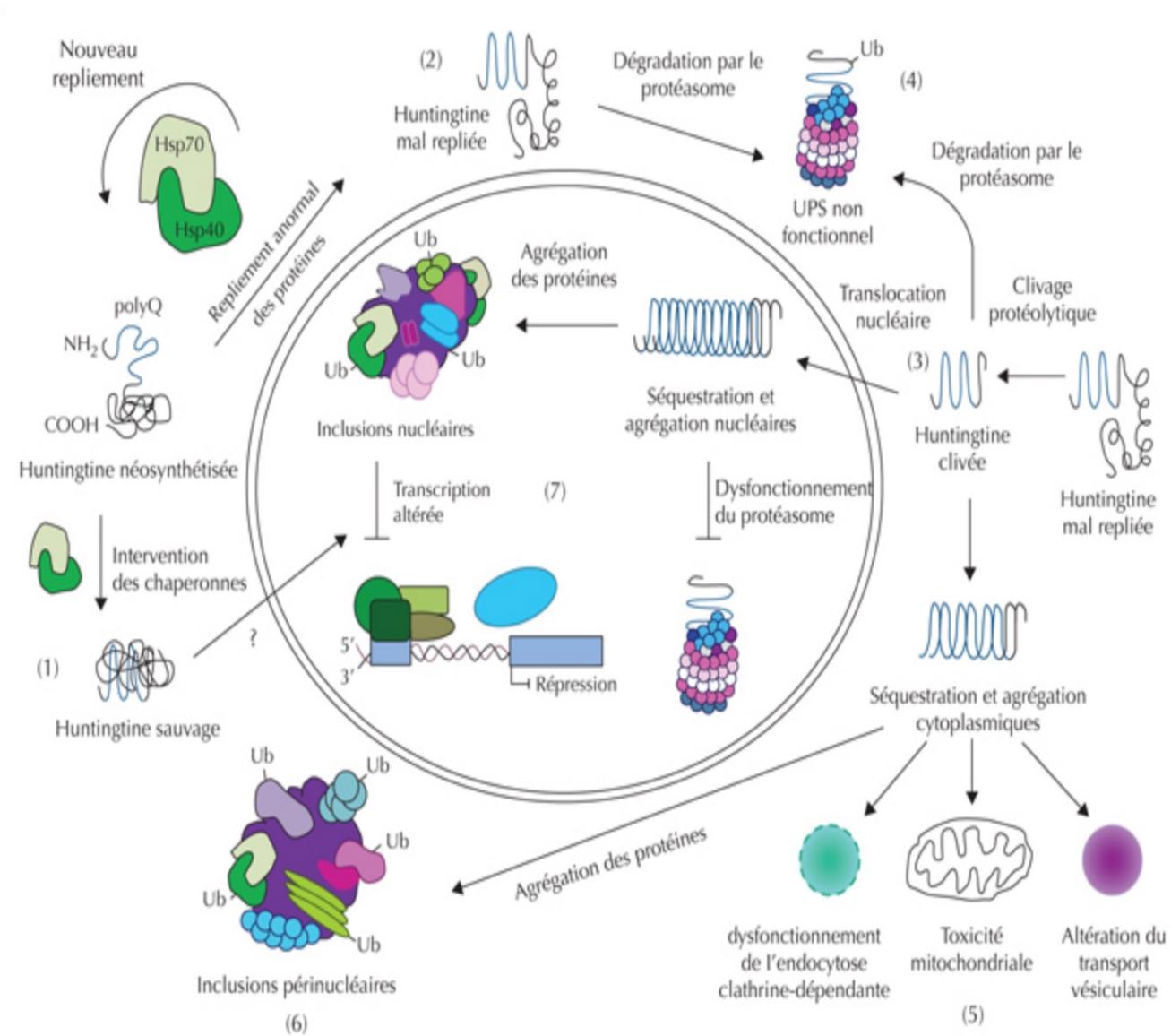
(A) Superimposition of Q23-HTT, Q78-HTT, and $\text{HTT}_{\text{HAP40}}$ models aligning N-HEAT domains. Left panel: the Bridge and C-HEAT domains colored in cyan for Q23-HTT, pink for Q78-HTT, and pale yellow for $\text{HTT}_{\text{HAP40}}$. For clarity, the N-HEAT domains are colored white. The rotation angles at the pivot joint (pale-blue circle) located at the beginning of Bridge domain are indicated below, and the angles between the Bridge and C-HEAT are shown above. Right panel: 90° rotated view from the left panel. The rotation angles of C-HEAT at the pivot joint (pale-blue circle) are indicated.



(B) A schematic model for conformational flexibility of HTT. The angles in $\text{HTT}_{\text{HAP40}}$ are set 0° to compare relative positions in Q23- and Q78-HTT. N-HEAT domains are shown in blue, Bridge in yellow, and C-HEAT in red. Pale-blue and pale-red circles indicate two pivot joints.



Jung T, Shin B, Tamo G, Kim H, Vijayvargia R, Leitner A, Marcaida MJ, Astorga-Wells J, Jung R, Aebersold R, Peraro MD, Hebert H, Seong IS, Song JJ. The Polyglutamine Expansion at the N-Terminal of Huntingtin Protein Modulates the Dynamic Configuration and Phosphorylation of the C-Terminal HEAT Domain. *Structure*. 2020 Sep 1;28(9):1035-1050.e8. doi: 10.1016/j.str.2020.06.008. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32668197.



★ Présentation Clinique

PHYSIOPATHOLOGIE

→ Gain de fonction toxique = **HD**

- Troubles du développement cérébral
- Perturbation de l'homéostasie protéique
- Dérégulation transcriptionnelle
- Dysfonction mitochondriale
- Altération du transport axonal
- Altération structurelle de la synapse & des circuits neuronaux
- Altération de l'autophagie
- Encombrement spatial du cytosol, etc.

En plus de la quantité totale de protéine mutée et de la sévérité de la mutation (nombre de glutamines portées par la mHTT) intervient aussi le **rapport** entre HTT normale et HTT mutée au sein du neurone.



Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC
Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jul 5; 7(7):

Bečanović K, Nørremølle A, Neal SJ, Kay C, Collins JA, Arenillas D, Lilja T, Gaudenzi G, Manoharan S, Doty CN, Beck J, Lahiri N, Portales-Casamar E, De Souza RA, REGISTRY Investigators of the European Huntington's Disease Network., Tabrizi SJ, Hermanson O, Langbehn DR, Hayden MR, Wasserman WW, Leavitt BR
Nat Neurosci. 2015 Jun; 18(6):807-16.

★ Présentation Clinique

PHYSIOPATHOLOGIE

→ Gain de fonction toxique = **HD**

- Troubles du développement cérébral
- Perturbation de l'homéostasie protéique
- Dérégulation transcriptionnelle
- Dysfonction mitochondriale
- Altération du transport axonal
- Altération structurelle de la synapse & des circuits neuronaux
- Altération de l'autophagie
- Encombrement spatial du cytosol, etc.

En plus de la quantité totale de protéine mutée et de la sévérité de la mutation (nombre de glutamines portées par la mHTT) intervient aussi le **rapport** entre HTT normale et HTT mutée au sein du neurone.

★ La protéine mutée **conserve** une partie de ses fonctions



Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC
Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jul 5; 7(7):

Bečanović K, Nørremølle A, Neal SJ, Kay C, Collins JA, Arenillas D, Lilja T, Gaudenzi G, Manoharan S, Doty CN, Beck J, Lahiri N, Portales-Casamar E, De Souza RA, REGISTRY Investigators of the European Huntington's Disease Network., Tabrizi SJ, Hermanson O, Langbehn DR, Hayden MR, Wasserman WW, Leavitt BR
Nat Neurosci. 2015 Jun; 18(6):807-16.

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

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

See Figure C-4 for corresponding graph.

Source: [Brinkman et al., 1997](#)



Répétition de CAG et expression de la maladie, tableau de répartition³:

Nombre de répétitions de CAG	Classification	Expression de la maladie
<28	Normal	Non affecté ★
28-35	Intermédiaire	Non affecté
36-40	Pénétrance réduite	Variablement affecté
>40	Pénétrance complète	Affecté

★ Cas décrits de formes tardives avec 29 CAG !
(mosaïcisme, expansions post-mitotiques, etc.)

★ Présentation Clinique

PHYSIOPATHOLOGIE

- Le nombre de triplets **CAG** n'est pas le seul facteur déterminant!
- Attention au reste du génome! *p.ex: SNP au sein de MSH3 (gène de réparation de l'ADN) = favorable, variation non pathogène du nombre de triplets au sein de certains gènes SCA = défavorable*
- Facteurs de dispersion = favorable
- *Hygiène de vie & FRCV (rôle protecteur des statines et anti-HTA) → Peuvent retarder les symptômes de > 4 ans*
- *La maladie commence dès l'embryogénèse*



Identification of genetic variants associated with Huntington's disease progression: a genome-wide association study. Moss DJH, Pardiñas AF, Langbehn D, Lo K, Leavitt BR, Roos R, Durr A, Mead S

Statin use and delayed onset of Huntington's disease. Schultz JL1,2,3, Nopoulos PC1,4,5, Killoran A4,6, Kamholz JA1,4. Mov Disord. 2019 Feb;34(2):281-285. doi: 10.1002/mds.27591. Epub 2018 Dec 21.

Hypertension, Antihypertensive Use and the Delayed-Onset of Huntington's Disease. Steventon JJ1, Rosser AE2,3, Hart E4, Murphy K1. Mov Disord. 2020 Feb 4. doi: 10.1002/mds.27976. [Epub ahead of print]



★ Présentation Clinique

PHYSIOPATHOLOGIE

- La maladie commence dès l'embryogénèse

Réduction de la prolifération cellulaire et différenciation précoce ces précurseurs

Réduction de la densité du bourgeonnement synaptique

Perte de l'asymétrie cérébrale (p.ex. scissure sylvienne)

Mécanismes compensatoires (p.ex. hyperconnectivité striatum/cervelet chez les enfants) qui finissent par participer à la physiopathologie par excitotoxicité

→ Les circuits cérébraux étant altérés dès l'origine; Réduire la mHTT à l'âge adulte suffira-t-il à interrompre l'évolution de la maladie ?



Barnat M, Capizzi M, Aparicio E, Boluda S, Wennagel D, Kacher R, Kassem R, Lenoir S, Agasse F, Braz BY, Liu JP, Ighil J, Tessier A, Zeitlin SO, Duyckaert Dommergues M, Durr A, Humbert S. Huntington's disease alters human neurodevelopment. *Science*. 2020 Aug 14;369(6505):787-793. doi: 10.1126/science.aax3338. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32675289; PMCID: PMC7859879.

Humbert S, Barnat M. Huntington's disease and brain development. *C R Biol*. 2022 Dec 8;345(2):77-90. doi: 10.5802/crbio.93. PMID: 36847466.

Tereshchenko AV, Schultz JL, Bruss JE, Magnotta VA, Epping EA, Nopoulos PC. Abnormal development of cerebellar-striatal circuitry in Huntington disease. *Neurology*. 2020 May 5;94(18):e1908-e1915. doi: 10.1212/WNL.000000



HUNTINGTON'S DISEASE: PATHOGENESIS AND CLINICAL FINDINGS

Huntington's disease: *Pathogenesis and clinical findings*

Authors:

Juan Ruiz

Reviewers:

Owen Stechishin

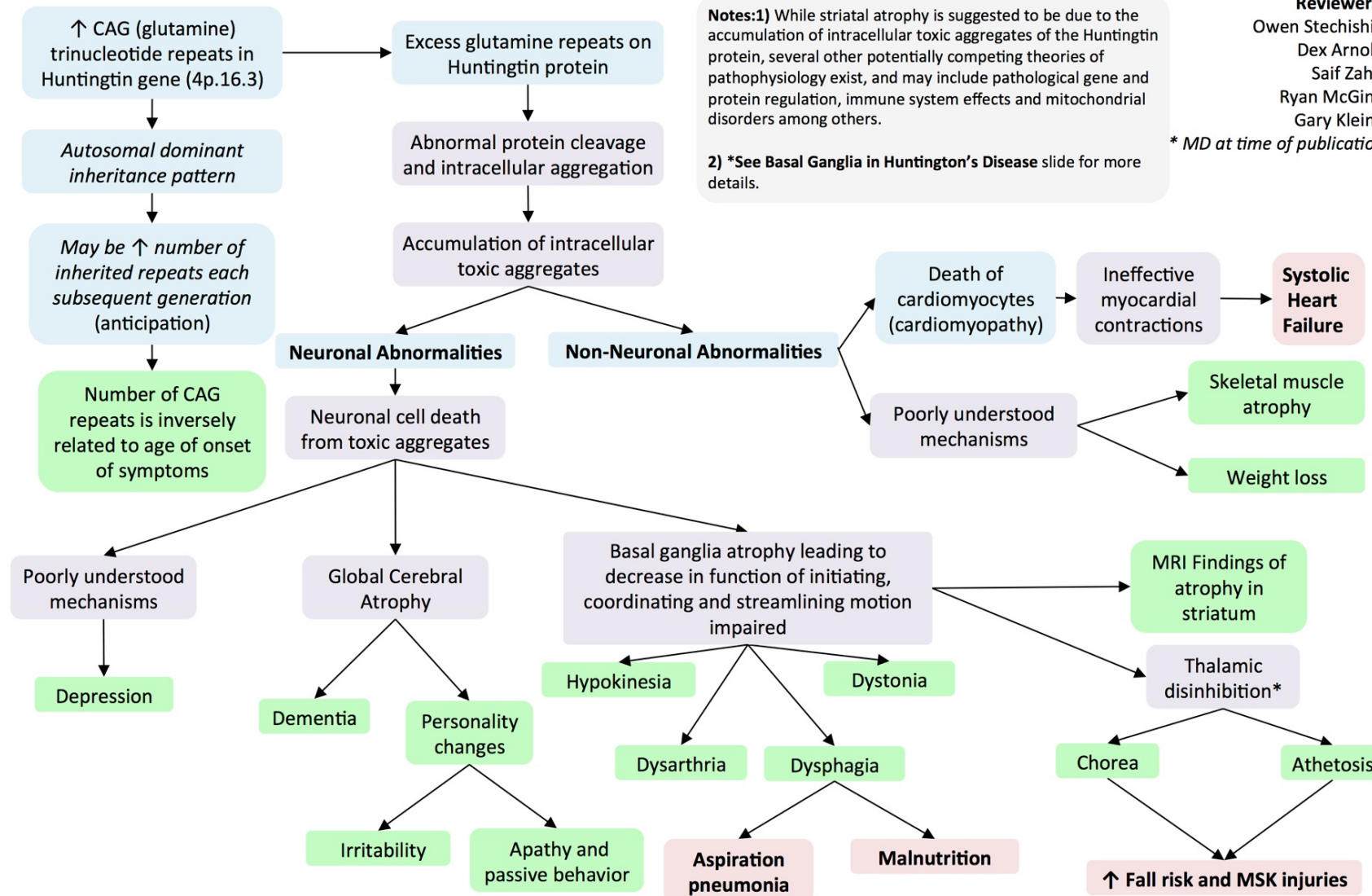
Dex Arnold

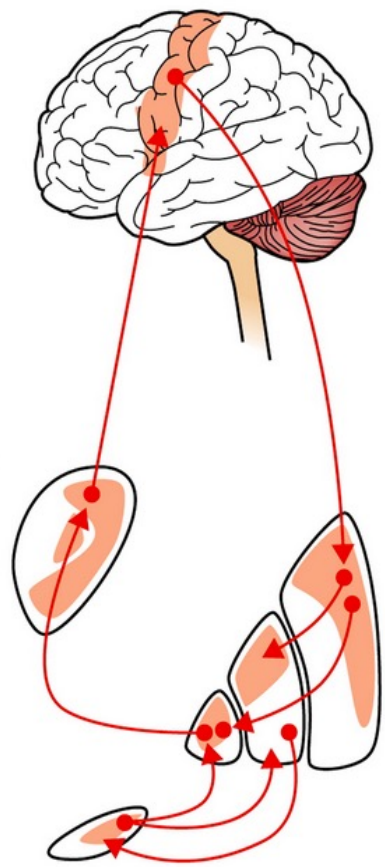
Saif Zahir

Ryan McGinn

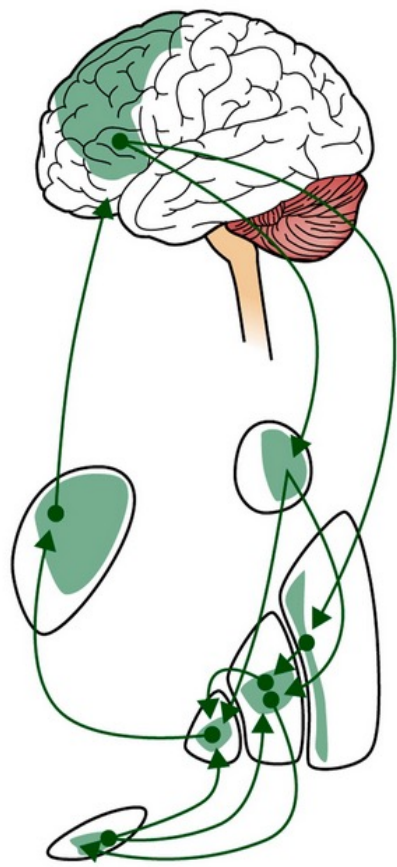
Gary Klein*

* MD at time of publication

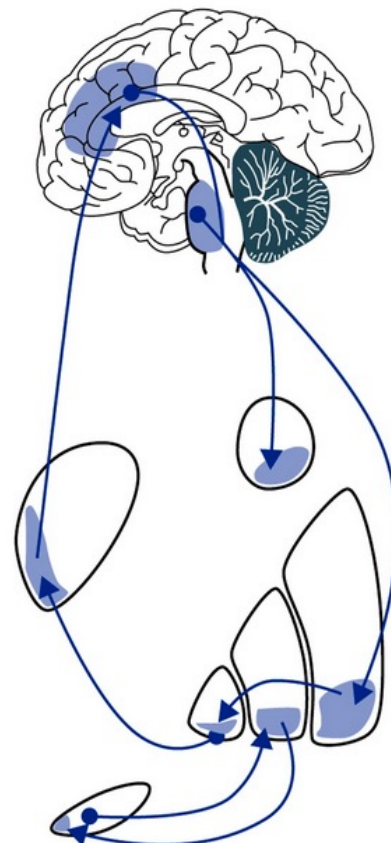




Motor circuit



Associative circuit



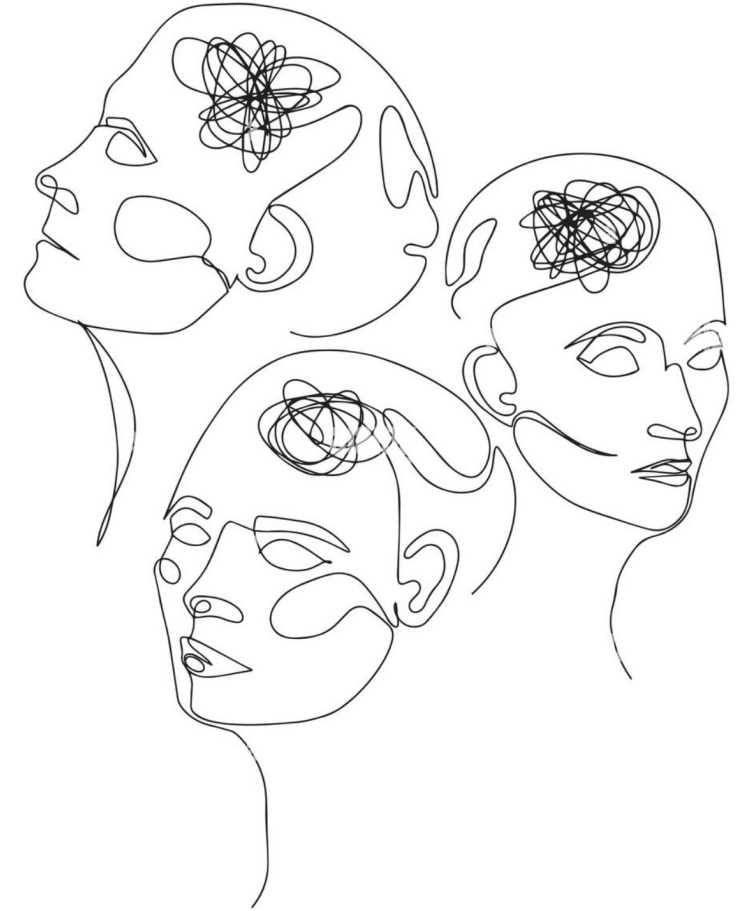
Limbic circuit



★ Présentation Clinique

SYMPTÔMES

- Début des symptômes entre 35 & 50 ans en moyenr
- Troubles **MOTEURS** & NON MOTEURS
- Troubles **COGNITIFS**
- Troubles **PSYCHIATRIQUES**
- Troubles **COMPORTEMENTAUX**
- Troubles **SOCIAUX & FAMILIAUX**



Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC
Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jul 5; 7(7):

Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington's Disease. Adv Exp Med Biol. 2018;1049:1-28. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1_1. PMID: 29427096.

Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. Pract Neurol. 2022 Feb;22(1):32-41. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413240.

★ Présentation Clinique

SYMPTÔMES

→ Troubles **MOTEURS** & NON MOTEURS

- *Mouvements anormaux (chorée, tics, dystonie, myoclonies, ballisme...)*
- *Troubles du tonus (Hypo, EP, SP)*
- *Syndrome cérébelleux (vermien vs cinétique)*
- *Troubles de la déglutition*
- *Dysarthrie*
- *Syndrome pyramidal*
- *Impersistence motrice*



Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC
Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jul 5; 7(7):

Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington's Disease. Adv Exp Med Biol. 2018;1049:1-28. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1_1. PMID: 29427096.

Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. Pract Neurol. 2022 Feb;22(1):32-41. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413240.

★ Présentation Clinique

SYMPTÔMES

→ Troubles **MOTEURS** & NON MOTEURS

- *Troubles de la continence*
- *Troubles végétatifs (hypoTA, dysfonction érectile, éjaculation précoce, anorgasmie, sudation, xérostomie...)*
- *Troubles de la satiété (anorexie, boulimie)*
- *Douleur*
- *Perte pondérale & atrophie musculaire*
- *Troubles du sommeil*



Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC
Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jul 5; 7(7):

Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington's Disease. Adv Exp Med Biol. 2018;1049:1-28. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1_1. PMID: 29427096.

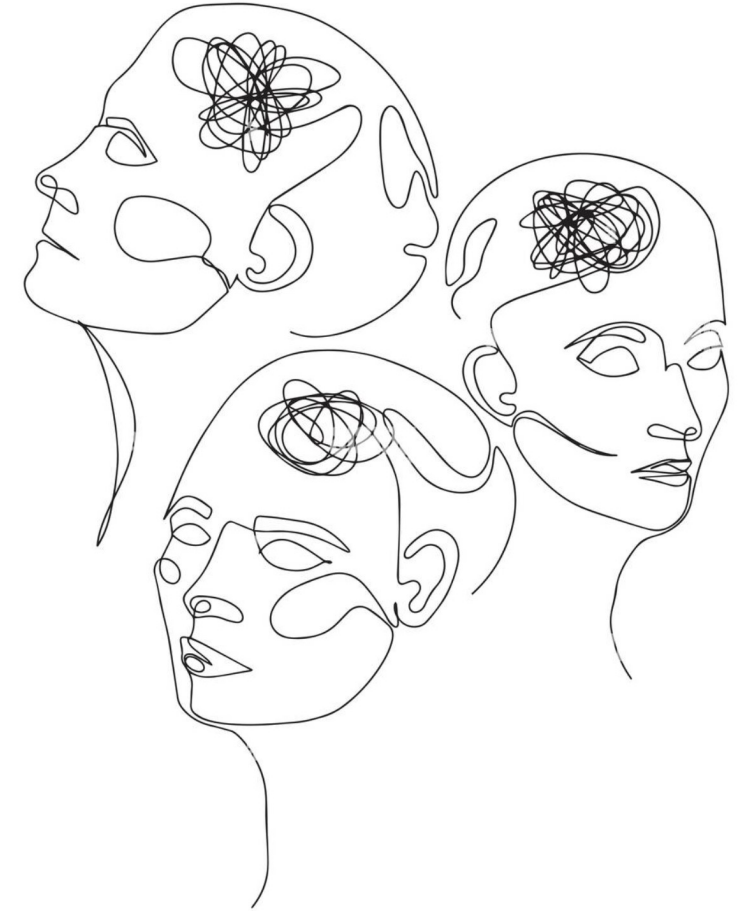
Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. Pract Neurol. 2022 Feb;22(1):32-41. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413240.

★ Présentation Clinique

SYMPTÔMES

→ Troubles **COGNITIFS**

- *Troubles **exécutifs** (inflexibilité, mauvaise « mise à jour », désinhibition, persévérations, troubles de concentration, **désorganisation**...)*
- *Apathie - **A**dynamie (langage!)*
- *Troubles mnésiques & attentionnels*
- *Troubles praxiques*
- ***R**alentissement psychomoteur*



Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC
Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jul 5; 7(7):

Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington's Disease. Adv Exp Med Biol. 2018;1049:1-28. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1_1. PMID: 29427096.

Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. Pract Neurol. 2022 Feb;22(1):32-41. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413240.

★ Présentation Clinique

SYMPTÔMES

→ Troubles PSYCHIATRIQUES

- *Anxiété*
- *Dépression*
- *Trouble bipolaire / Labilité émotionnelle*
- *Delirium*
- *TOCs*
- *Addictions & Dépendance*



Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC
Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jul 5; 7(7):

Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington's Disease. Adv Exp Med Biol. 2018;1049:1-28. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1_1. PMID: 29427096.

Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. Pract Neurol. 2022 Feb;22(1):32-41. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413240.

★ Présentation Clinique

SYMPTÔMES

→ Troubles **COMPORTEMENTAUX**

- *Apathie – Adynamie – Clinophilie - régression*
- *Hyperactivité*
- *Hypersexualité*
- **AGRESSIVITE**
- **IMPULSIVITE**
- **INTOLERANCE A LA FRUSTRATION**
- *Persévérations*



Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC
Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jul 5; 7(7):

Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington's Disease. Adv Exp Med Biol. 2018;1049:1-28. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1_1. PMID: 29427096.

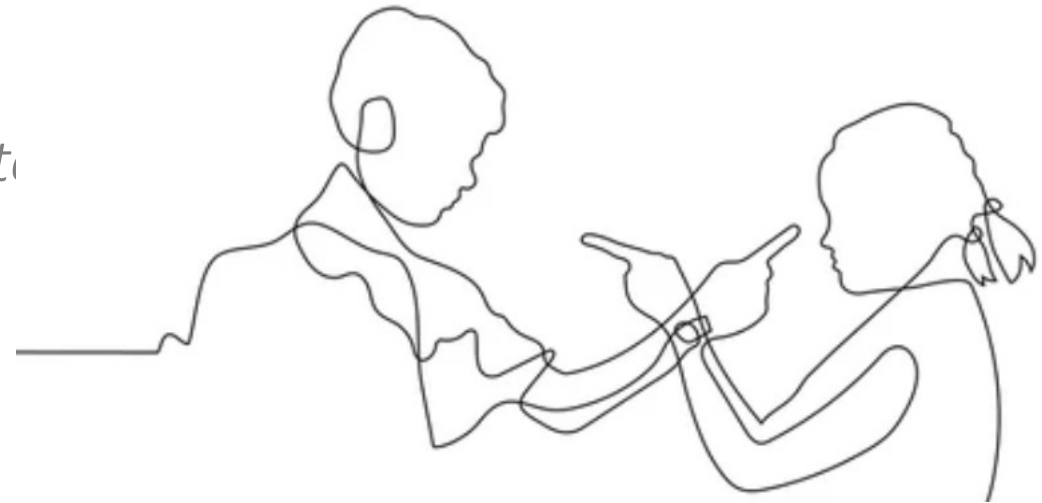
Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. Pract Neurol. 2022 Feb;22(1):32-41. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413240.

★ Présentation Clinique

SYMPTÔMES

→ Troubles **SOCIAUX & FAMILIAUX**

- **TABOUS** familiaux & épée de Damoclès
- Tensions liées au comportement
- Multiples passage à l'acte / Irresponsabilité
- Problèmes avec la Justice
- Paupérisation / Endettement
- Isolement social, marginalisation
- Inadéquation du lieu de vie



Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC
Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jul 5; 7(7):

Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington's Disease. Adv Exp Med Biol. 2018;1049:1-28. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1_1. PMID: 29427096.

Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. Pract Neurol. 2022 Feb;22(1):32-41. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413240.

★ Présentation Clinique

SYMPTÔMES – Forme juvénile de Westphal

- Se définit comme l'apparition des symptômes avant l'âge de 20 ans (10-15% de la population HTT).
- Répétitions CAG souvent > 60 +/- 1
- La présentation clinique est souvent très différente avec une prédominance d'**éléments extrapyramidaux**, peu de mouvements anormaux hormis souvent une **dystonie**, un risque élevé d'**épilepsie** (30-50% des patients qui sont symptomatiques avant 10 ans), un déclin cognitif nettement plus rapide, des troubles du développement, également marqués au niveau de la déglutition & du langage.
- Les éléments **cérébelleux** sont parfois isolément à l'avant du tableau clinique.



Merida-Puga J, Ramirez-Bermudez J, Aguilar-Venegas LC, Fricchione GL, Espinola-Nadurille M. Westphal variant Huntington disease and refractory catatonia. *Cogn Behav Neurol.* 2011 Dec;24(4):204-8. doi: 10.1097/WNN.0b013e318240080d. PMID: 22123587.

Töpper R, Schwarz M, Lange HW, Hefter H, Noth J. Neurophysiological abnormalities in the Westphal variant of Huntington's disease. *Mov Disord.* 1998 Nov;13(6):920-8. doi: 10.1002/mds.870130610. PMID: 9827616.

★ Présentation Clinique

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- Démence **fronto-temporale** (DFT) génétique (C9ORF72, MAPT, GRN, FUS, TARDBP...).
- Maladie de **Creutzfeld-Jakob** & autres maladies à prion (**HDL1**)
- **Neuro-acanthocytose**
- Dyskinésies **iatrogènes** (syndr. tardif, syndr. neurodysléptique...) ou secondaires (vasculaires ou dysimmunes)
- **Auto-immun** (lupus, anti-NMDAr)
- **HDL2** (afrique > 40 CTG dans le gène JPH3) & **HDL3** (proche de la forme de Westphal : gène inconnu, début très précoce)
- Certaines **SCA** (p.ex SCA17 aussi nommée **HDL4**) ou **DRPLA**,
- Maladie de **Wilson**
- Maladie de **Whipple**



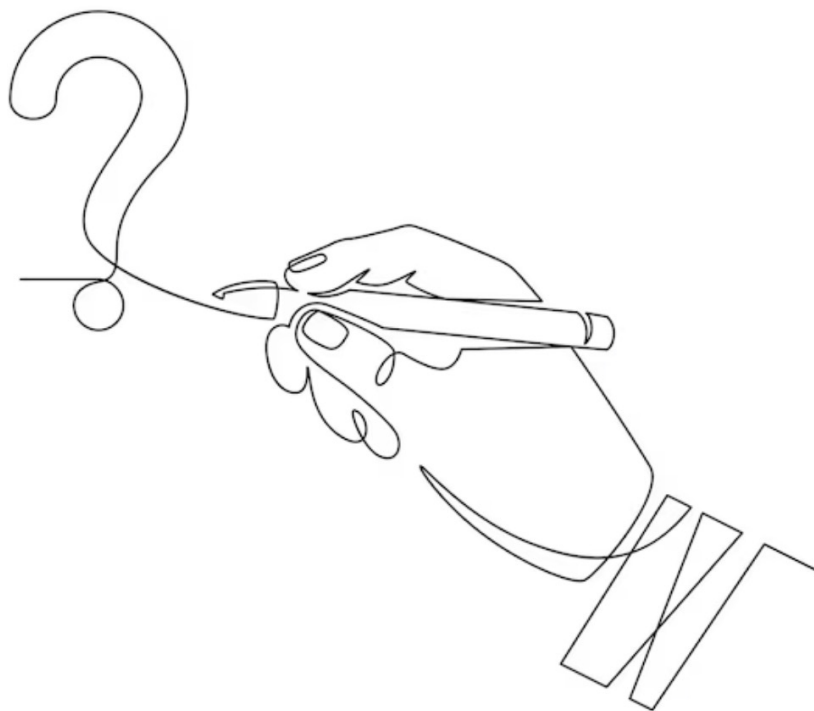
Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC
Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jul 5; 7(7):

Wild EJ, Tabrizi SJ. The differential diagnosis of chorea. Pract Neurol. 2007 Nov;7(6):360-73. doi: 10.1136/pn.2007.134585. PMID: 18024776..

Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. Pract Neurol. 2022 Feb;22(1):32-41. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413240.

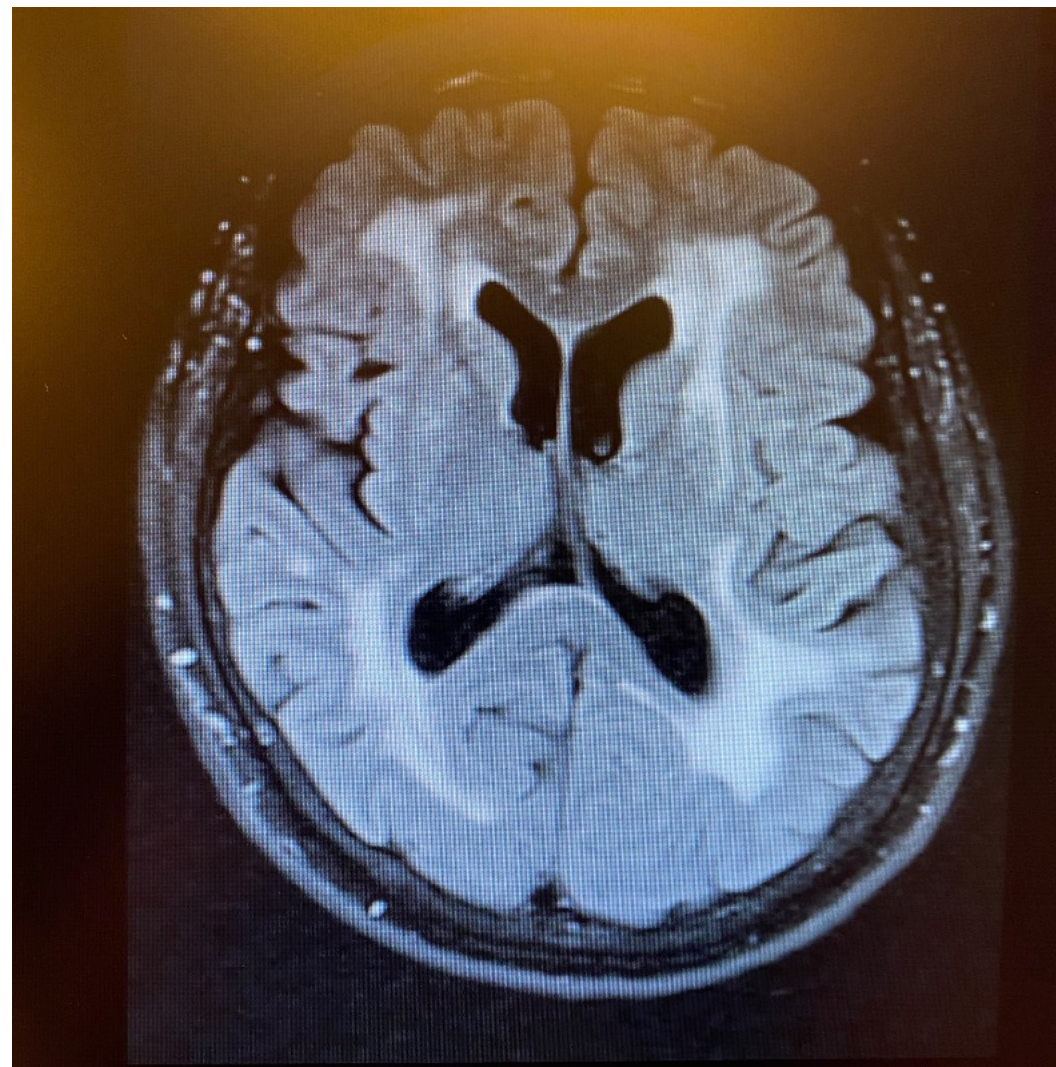
Krause A, Mitchell C, Essop F, Tager S, Temlett J, Stevanin G, Ross C, Rudnicki D, Margolis R. Junctophilin 3 (JPH3) expansion mutations causing Huntington disease like 2 (HDL2) are common in South African patients with African ancestry and a Huntington disease phenotype. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2015 Oct;168(7):573-85. doi: 10.1002/ajmg.b.32332. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26079385; PMCID: PMC4565761.

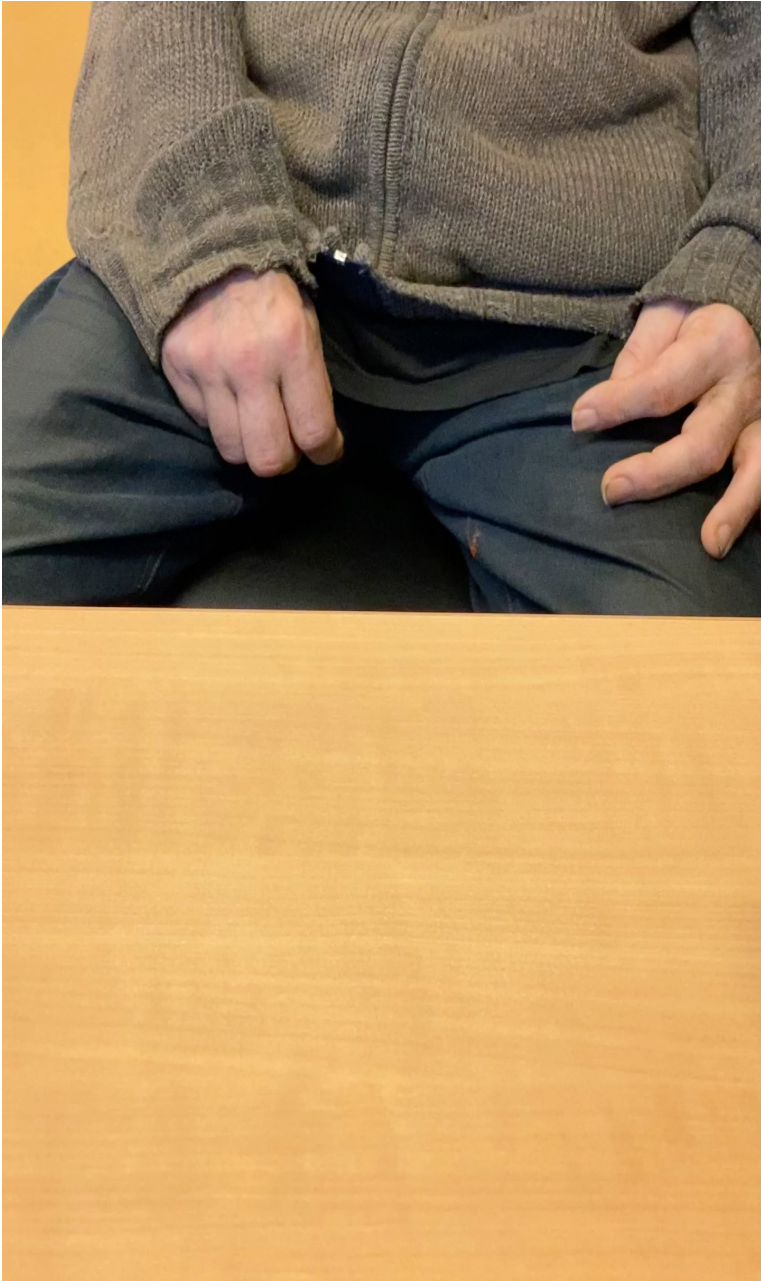
★ Choréo-Quizz !



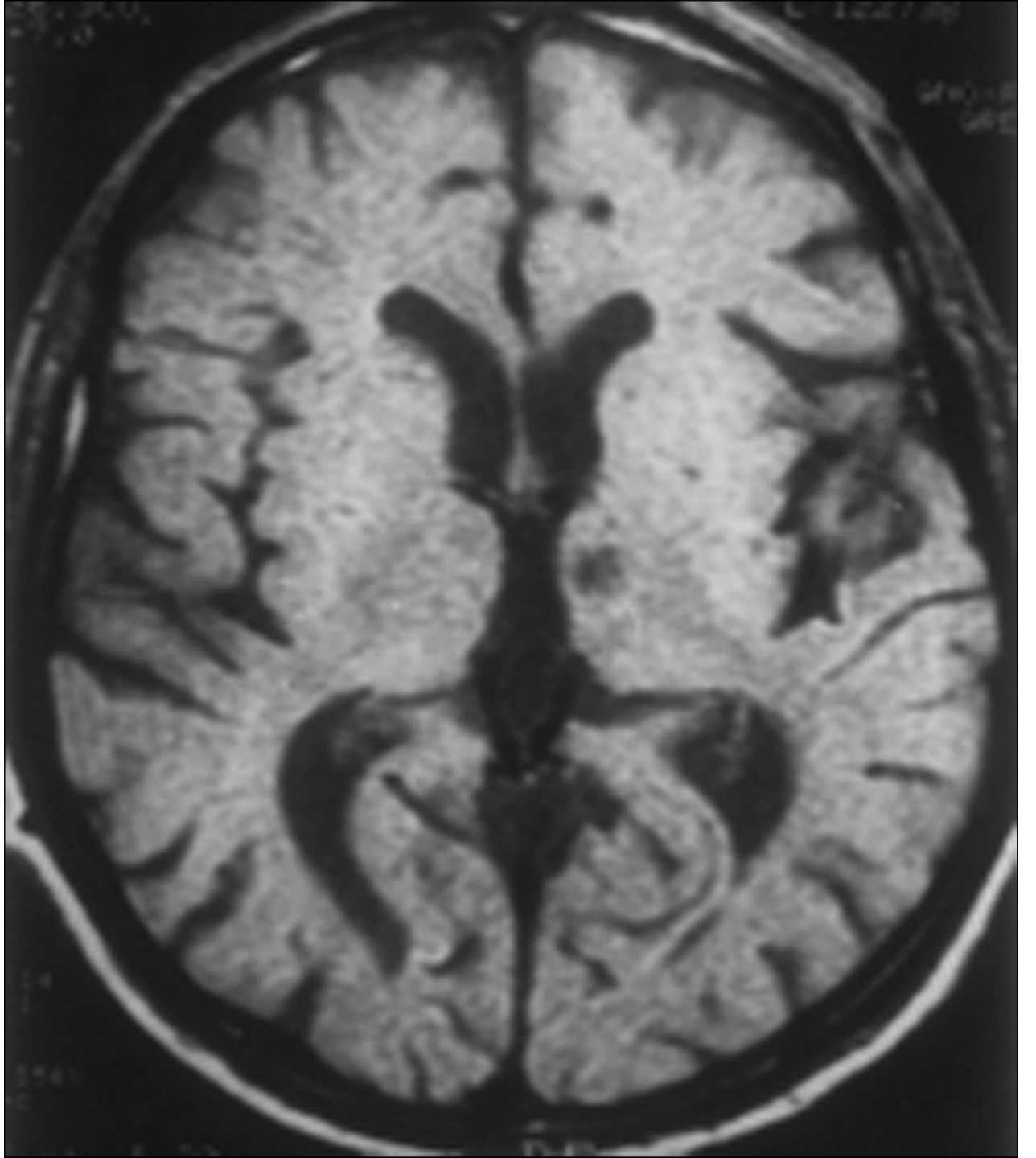














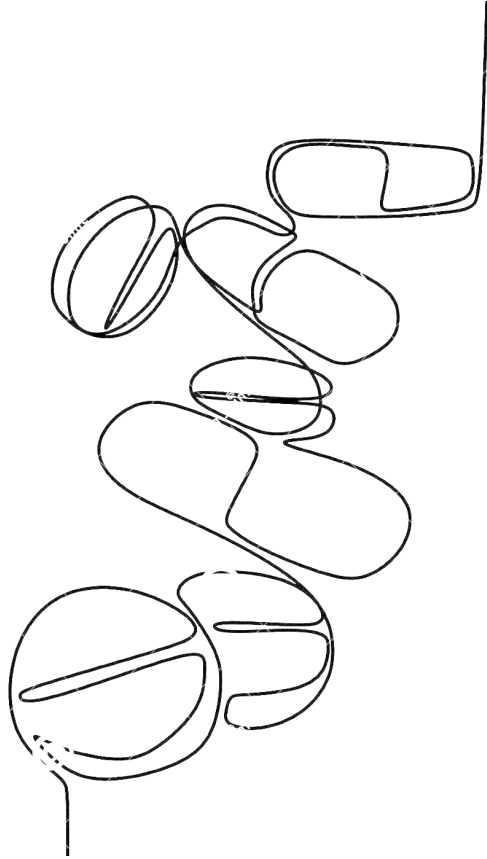












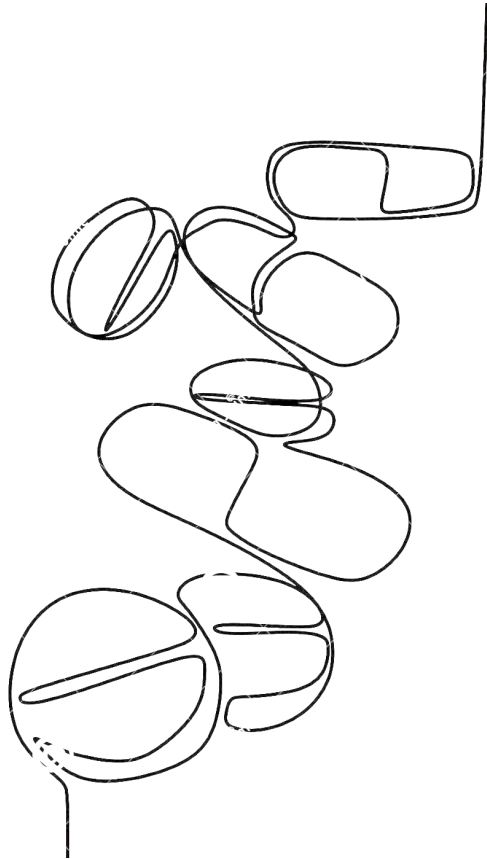
★ Traitement

- Peu/pas d'EBM

→ AUCUN traitement curatif à ce jour...

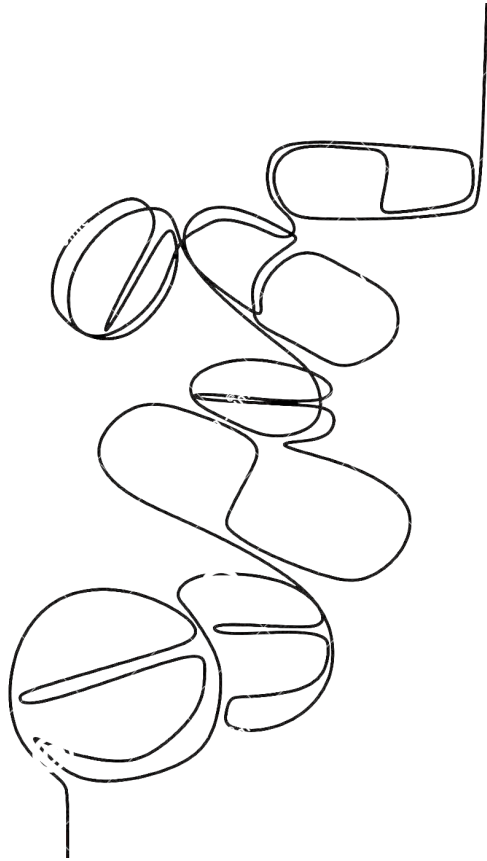
- Traitement SYMPTOMATIQUE & SUPPORTIF
- Prise en charge MULTIDISCIPLINAIRE
- Suivi long... et REGULIER

★ Traitement

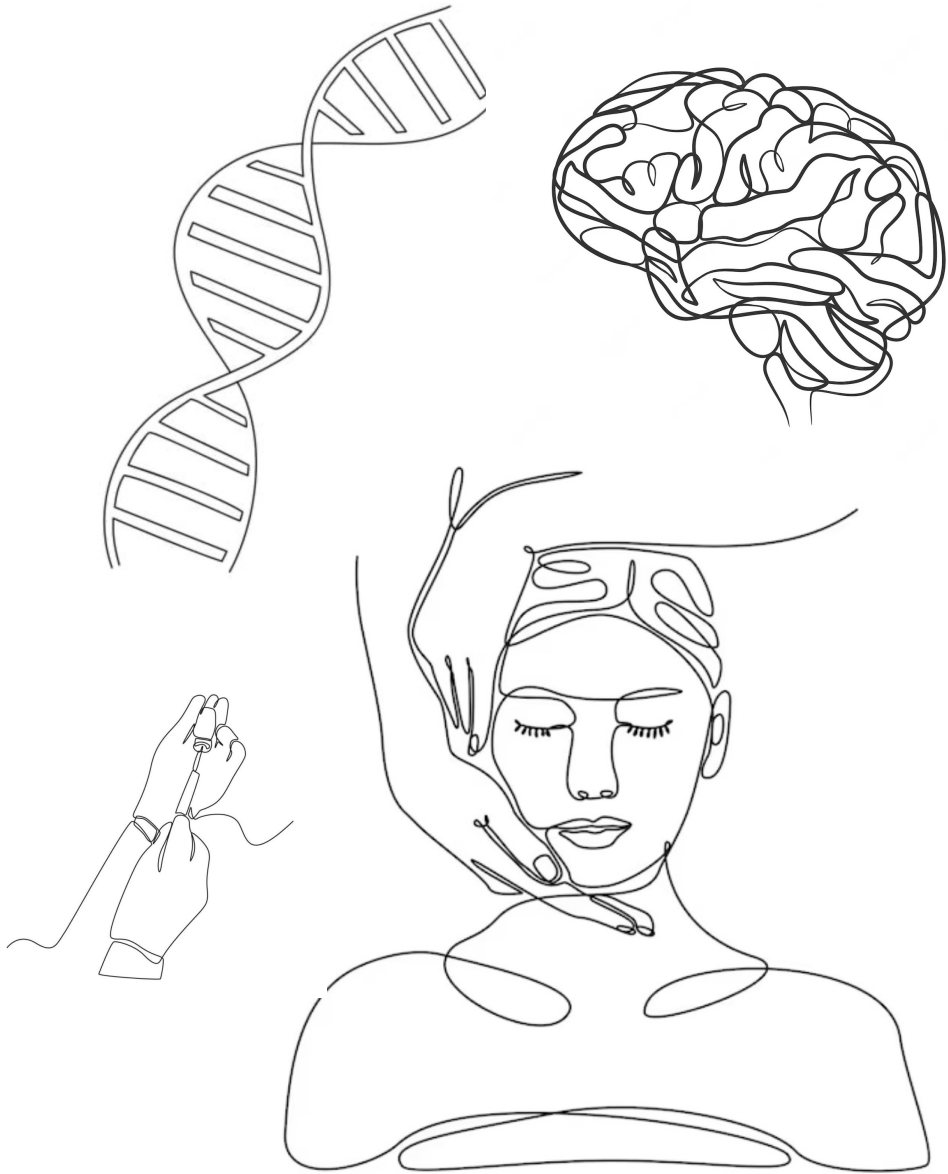


- **Pharmacologie** (*neuroleptiques, TBZ, benzos, SSRI, anticholinergiques, L-Dopa, antihistaminiques, antiépileptiques, ...*)
- **Kinésithérapie** (*renforcement global, équilibre, coordination, marche; aides techniques, appareillage...*)
- **Logopédie** (*rééducation arthrique & déglutition, adaptation des textures & ustensiles...*) + **Gastrostomie**

★ Traitement



- **Ergothérapie** (*coordination fine, psychomotricité, mises en situation, adaptation du domicile, du matériel...*)
- **Nursing** (*soins d'hygiène, gestion/administration des médicaments, de l'alimentation...*).
- **Prise en charge sociale** (*administrative mais aussi aides à domicile, sociabilisation, occupations, mise en réseau...*).

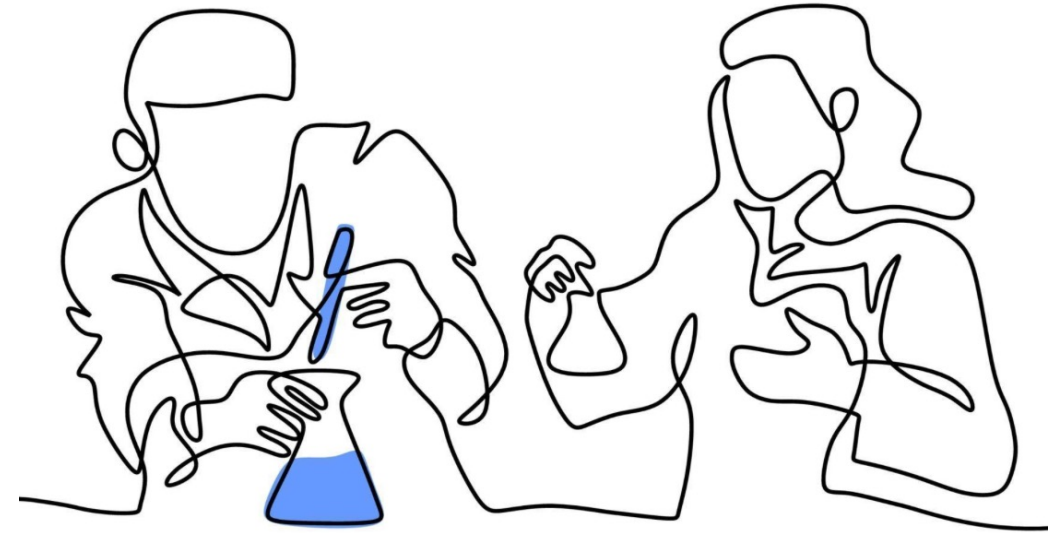


Thérapie génique?

★ Espoirs & écueils

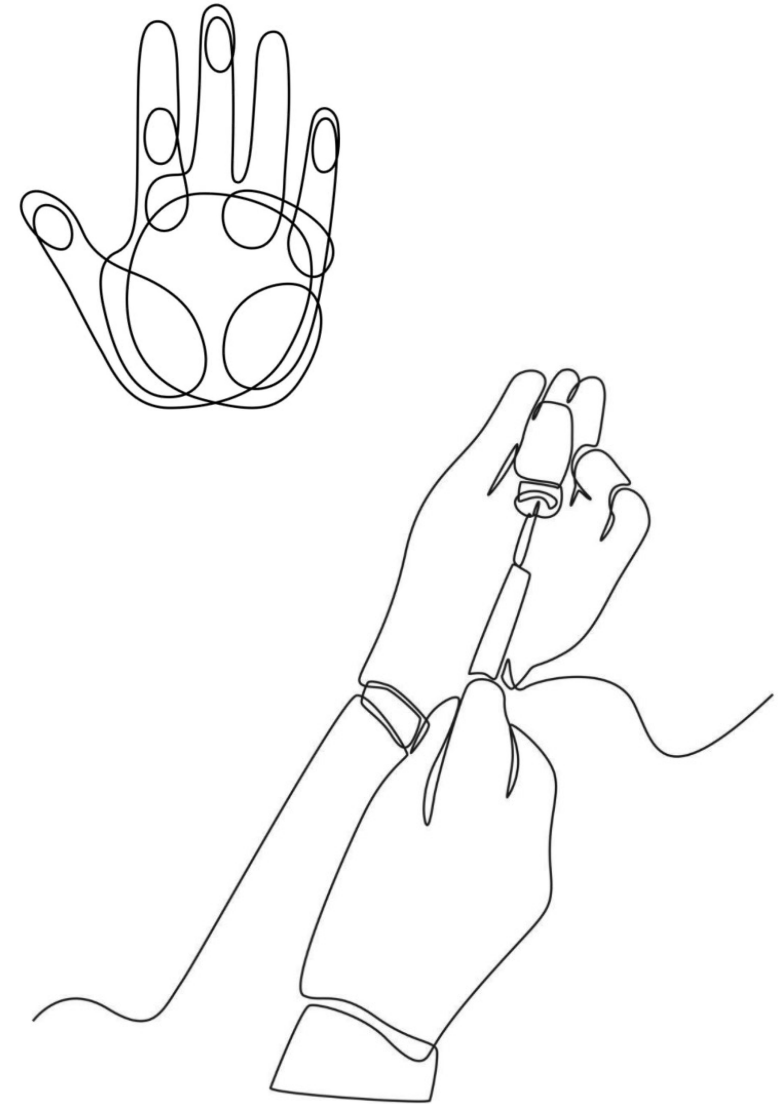
★ Espoirs...

1. Maladie fréquente avec une bonne connaissance phénotypique et une grande base de population
2. Mutation génétique connue
3. Testing simple, rapide & fiable
4. Modèle « simple » avec une mutation, une pénétrance complète et une transmission AD.
5. Plusieurs études ont montré (chez l'animal) que réduire le taux de Huntingtine HTTwt était possible et sans conséquences observables



★ Espoirs & écueils

... écueils !



1. Nombre de triplets très hétérogène au sein de la population
2. Le nombre de triplets « somatiques » (= déterminé lors du diagnostic) n'est pas toujours équivalent au nombre de triplets présents au sein de certains neurones notamm. striataux
3. La huntingtine mutée exerce toujours une partie (plus ou moins importante) de sa fonction physiologique (cfr. **porteurs homozygotes**) et est moins rapidement éliminée que la protéine normale
4. Variabilité du génome humain + hygiène de vie > influence sur le décours de la maladie
5. La maladie est essentiellement cérébrale > BHE influence la biodisponibilité
6. Taille du cerveau humain VS modèles animaux
7. Le cerveau est anormal dès l'origine !

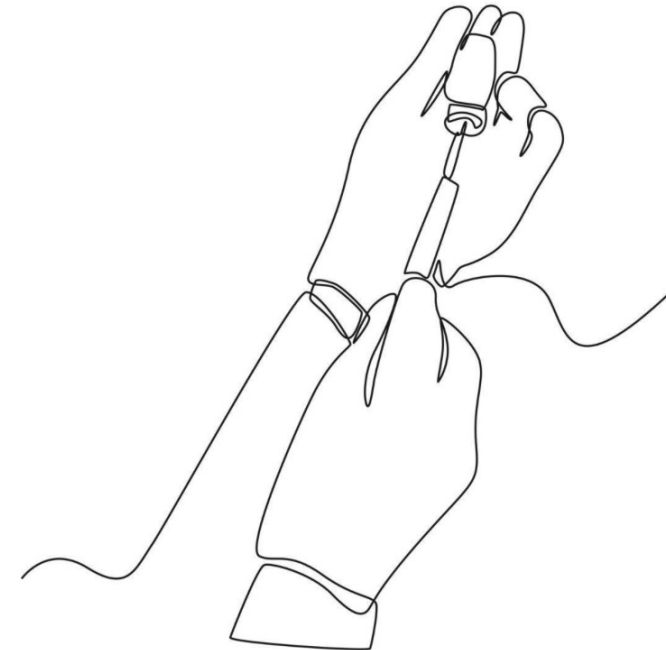
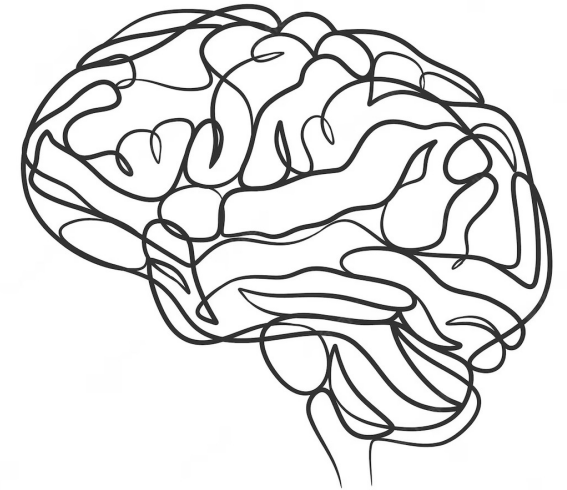


Cubo E, Martinez-Horta SI, Santalo FS, Descalls AM, Calvo S, Gil-Polo C, Muñoz I, Llano K, Mariscal N, Diaz D, Gutierrez A; European HD Network. Clinical manifestations of homozygote allele carriers in Huntington disease. *Neurology*. 2019 Apr 30;92(18):e2101-e2108. doi: 10.1212/WNL.00000000000007147. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30867264.

★ Espoirs & écueils

Potential Advantages and Disadvantages of Approaches for Targeting mHTT

	Total HTT-targeting Drug	Mutant Only HTT-targeting Drug
Potential Advantages	<ul style="list-style-type: none">▪ Address all HD patients▪ More robust activity achieved with more sequence to target	<ul style="list-style-type: none">▪ Preferential reduction of the CAG-expanded huntingtin protein
Potential Disadvantages	<ul style="list-style-type: none">▪ Reduces both alleles<ul style="list-style-type: none">▪ Reduction of normal HTT is safe in adult animals but required for early development	<ul style="list-style-type: none">▪ Each antisense drug is only useful for a subset of HD patients▪ ~5 drugs needed to treat all HD patients▪ Restricted binding sites reduce potency and ability to identify safest drug▪ Companion diagnostics challenging

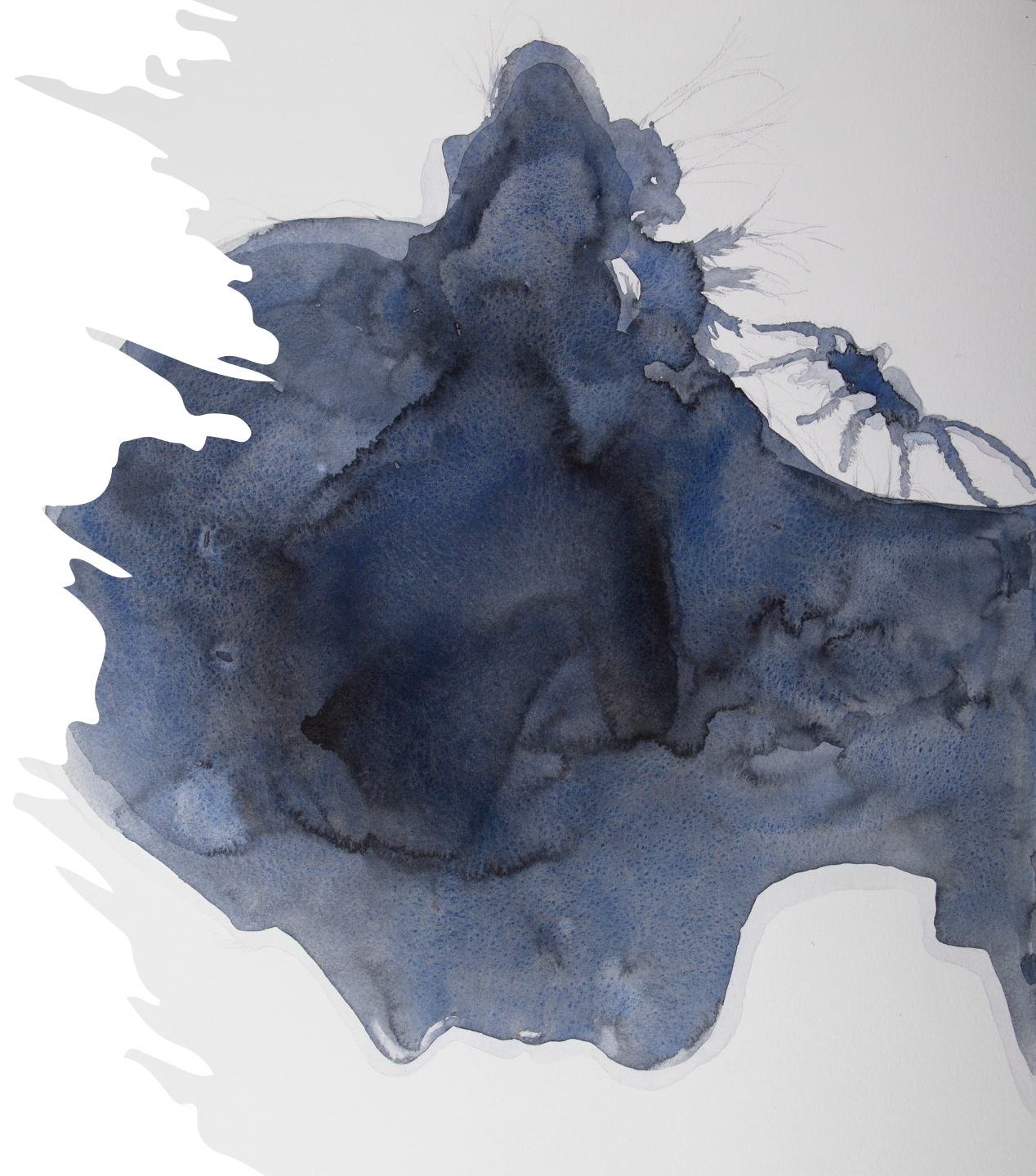


★ Essais cliniques récents, en cours ou terminés

- ★ IONIS-HTTRx ou RG6042 ou Tominersen - *ASO* - **NAS**
- ★ UniCure AAV5miHTT ou AMT-130 – *vecteur viral* - **NAS**
- ★ PTC therapeutics PTC518 – *petite molécule* - **NAS**
- ★ Wave Life Sciences - *2ASO* - **AS**
- ★ Voyager Therapeutics – *vecteur viral* - **NAS**
- ★ Takeda– Sangamo - *ZFP-Tf* - **AS**



NAS = non allèle-sélectif
AS = allèle sélectif

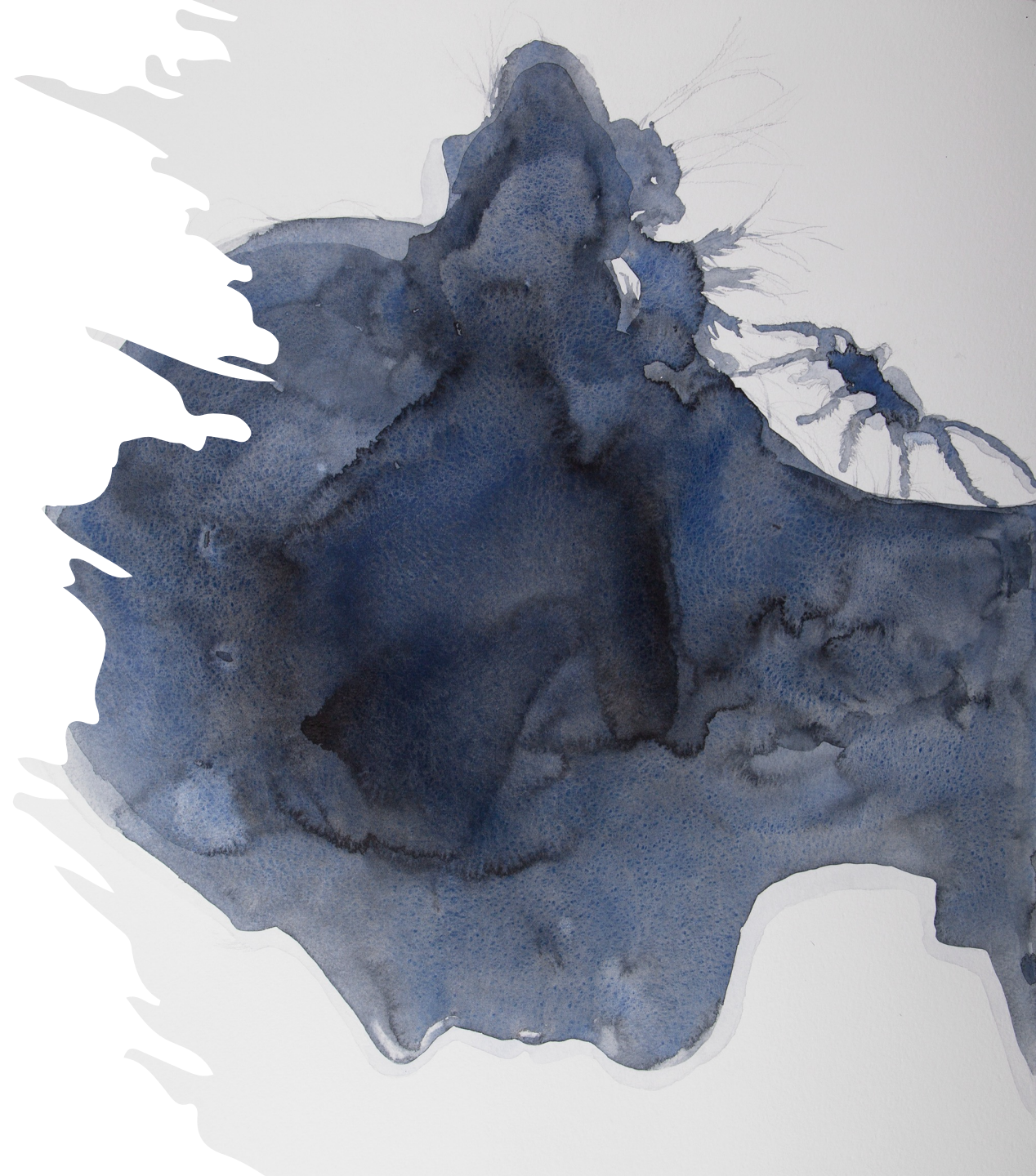


★ Essais cliniques récents, en cours ou terminés

- ~~★ IONIS HTRx ou RG6042 ou Tominersen - ASO - NAS~~
- ~~★ UniCure AAV5miHTT ou AMT 130 - vecteur viral - NAS~~
- ~~★ PTC thérapeutics PTC518 - petite molécule - NAS~~
- ★ Wave Life Sciences - 2ASO - AS (???)
- ~~★ Voyager Therapeutics - vecteur viral - NAS~~
- ★ Takeda- Sangamo - ZFP-Tf - AS



ANS = non allèle-sélectif
AS = allèle sélectif



A watercolor illustration on the left side of the slide. It depicts a hand, rendered in dark, textured washes of blue and grey, holding a gnarled, dark branch. The background is white with some light grey washes. The style is artistic and somewhat abstract.

★ Conclusion

- Pas de prise en charge « standard » → uniquement du « **sur mesure** ».
- **Réactivité** indispensable pour éviter complications/comorbidités/dégâts irréparables
- **Communication** indispensable entre les membres de l'équipe mais aussi les intervenants et la famille → **discours univoque** vis-à-vis du patient
- Aborder les « questions qui fâchent » **le plus tôt possible** et à plusieurs reprises (stomie, fin de vie, sexualité...)
- Relation de **CONFIANCE** entre le patient et l'équipe et au final, tous les tenants de la prise en charge



★ Questions ?