

# Maladie de Huntington

**Auteur: Professeur Alexis Brice<sup>1,2</sup>**

**Date de création : septembre 1997**

**Mise à jour : janvier 2002**

<sup>1</sup>Membre du comité éditorial d'Orphanet

<sup>2</sup>Département de génétique cytogénétique et embryologie, Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France. [brice@ccr.jussieu.fr](mailto:brice@ccr.jussieu.fr)

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Critères diagnostiques/définition](#)

[Description clinique](#)

[Mode de prise en charge incluant les traitements](#)

[Etiologie](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Références](#)

## Résumé

*La maladie de Huntington touche moins de 1 personne sur 5 000 en France et se transmet selon le mode autosomique dominant. Elle touche indistinctement les hommes et les femmes, et se manifeste en général chez l'adulte mais à un âge variable. Moins de 10% des formes, dites juvéniles, débutent avant l'âge de 20 ans. Le début est souvent insidieux, soit avec des troubles moteurs (syndrome choréique), soit avec des troubles du caractère ou du comportement, voire des troubles psychiatriques (syndrome dépressif). Parallèlement à l'évolution progressive des troubles moteurs qui entraînent des chutes, des troubles de l'articulation et de la déglutition, une démence s'installe. La présence d'un syndrome dépressif au cours de l'évolution est fréquente. Les lésions touchent surtout les noyaux gris centraux (noyaux caudés et putamen) et le cortex cérébral. Le gène responsable est connu depuis 1993 et la mutation est invariablement l'expansion d'un trinuécléotide répété, l'analyse moléculaire permet donc le diagnostic de la maladie. Le traitement reste purement symptomatique (neuroleptiques pour les mouvements anormaux, anti-dépresseurs au besoin) mais n'empêche pas l'évolution vers une issue fatale. L'association de troubles moteurs et intellectuels au cours de cette maladie qui affecte souvent des adultes jeunes rend très difficile sa prise en charge tant à domicile qu'en institution. Des traitements par greffe de cellules embryonnaires ou génétiquement modifiées sont en cours d'évaluation.*

## Mots-clés

Huntington affection neurodégénérative, syndrome choréique huntingtine

## Nom de la maladie et ses synonymes

Maladie de Huntington

## Critères diagnostiques/définition

La maladie de Huntington est une affection neurodégénérative du système nerveux central qui atteint de façon prédominante les noyaux gris centraux (noyau caudé et putamen). L'âge de début est variable et l'installation souvent très insidieuse. La plupart des formes débutent à

l'âge adulte mais il existe des formes dites juvéniles avant l'âge de 20 ans et des formes tardives après l'âge de 60 ans. Le diagnostic clinique repose sur le syndrome choréique et la démence. La transmission est autosomique dominante.

## Description clinique

Le tableau typique associe mouvements choréiques, troubles du comportement,

démence sous cortico-frontale et hérédité autosomique dominante. Un examen neuropsychologique est très utile et met en évidence une démence sous cortico-frontale dont la sévérité peut être quantifiée et dont l'apparition est précoce. L'imagerie cérébrale montre souvent une atrophie de la tête des noyaux caudés. La maladie est d'évolution progressive et irréversible avec une issue fatale après 10 à 20 ans.

### Mode de prise en charge incluant les traitements

Le traitement du syndrome choréique est purement symptomatique par les neuroleptiques. Un traitement antidépresseur est souvent utile. Une prise en charge médico-psychosociale est souhaitable, pour adapter les activités et le cadre de vie à la progression de la maladie.

### Etiologie

L'hérédité est autosomique dominante avec une pénétrance croissante avec l'âge. Dans certains cas, l'histoire familiale peut manquer. Les néomutations sont possibles mais rares. Les bases biochimiques reposent sur l'expansion d'une séquence de polyglutamine dans la huntingtine. La fonction du gène, situé sur l'extrémité du bras court du chromosome 4 (4p16.3), qui code pour la huntingtine, est inconnue mais la mutation provoque probablement un gain de fonction. La mutation responsable est l'expansion d'un trinucléotide CAG répété. Les allèles normaux portent en règle moins de 30 répétitions CAG alors que les allèles pathologiques en comportent au moins 36. Il existe une corrélation inverse entre le nombre de triplets CAG et l'âge de début mais le nombre de triplets ne peut pas être utilisé pour prédire l'âge de survenue à l'échelle individuelle. Dans les rares cas avec un tableau clinique de maladie de Huntington, la mutation n'est pas mise en évidence, suggérant une hétérogénéité génétique. Des mutations du gène *HDL-2* (Huntington disease like 2) ou du gène *PRP* (prion related protein) peuvent alors être en cause.

### Méthodes de diagnostic biologique

La recherche directe de l'expansion CAG par PCR et la séparation des fragments sur gel d'agarose ou d'acrylamide peut confirmer le diagnostic. Elle n'est utile que si la nature de la mutation n'a pas encore été déterminée dans une famille où la maladie est connue. Dans les autres cas, le diagnostic moléculaire permet de confirmer un diagnostic chez un patient. Il est

surtout utile devant un cas isolé avec un syndrome choréique et une démence souscorticale.

### Conseil génétique

La probabilité d'être porteur du gène est de 1/2 pour les descendants d'un sujet atteint.

Le diagnostic présymptomatique ne se conçoit que chez un candidat adulte à risque et cliniquement indemne qui souhaite connaître son statut véritable. En l'absence de thérapeutique efficace, il est capital que ce diagnostic ne soit pratiqué que chez des candidats dont les motivations ont été bien élaborées et qui seront capables de faire face à un résultat même défavorable.

Le diagnostic présymptomatique de la maladie de Huntington est pratiqué dans plusieurs centres qui assurent une prise en charge par une équipe pluridisciplinaire avant, pendant et après le test, selon les recommandations internationales. La prise en charge nécessite souvent d'être renforcée chez les jeunes adultes dont les motivations véritables sont difficiles à expliciter. Il n'y a aucun bénéfice à pratiquer un diagnostic présymptomatique chez un mineur.

### Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal peut être demandé par un couple dont l'un des membres est porteur du gène. Ceci nécessite qu'un test présymptomatique ait été pratiqué chez le membre à risque du couple. Le diagnostic prénatal ne doit être pratiqué que s'il conduit à une interruption de grossesse en cas de résultat défavorable. Sinon ce test correspondrait en réalité à un diagnostic présymptomatique pratiqué chez un mineur. Exceptionnellement, un test d'exclusion peut être réalisé si le membre à risque du couple ne désire pas connaître son statut réel.

### Références

**Dürr A.** Chorée et maladie de Huntington. La Revue du Praticien. 1997. 47. 1083-1087.

**Moore, R. C.; Xiang, F.; Monaghan, J.; Han, D.; Zhang, Z.; Edstrom, L.; Anvret, M.; Prusiner, S. B. :** Huntington disease phenocopy is a familial prion disease. Am. J. Hum. Genet. 2001; 69: 1385-1388.

**Margolis, R. L.; O'Hearn, E.; Rosenblatt, A.; Willour, V.; Holmes, S. E.; Franz, M. L.; Callahan, C.; Hwang, H. S.; Troncoso, J. C.; Ross, C.A. :** A disorder similar to Huntington's disease is associated with a novel CAG repeat expansion. Ann. Neurol. 2001; 50: 373-380.

**Palfi S, Conde F, Riche D, Brouillet E, Dautry C, Mittoux V, Chibois A, Peschanski M, Hantraye P.** Fetal striatal allografts reverse cognitive deficits in a primate model of Huntington disease. *Nat Med.* 1998; 4:963-6.

**Peschanski M.** [10 years of substitution therapy for neurodegenerative diseases using fetal neuron grafts: a positive outcome but with questions for the future] *J Soc Biol.* 2001;195:51-5.