

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Maladie de Huntington**

Texte du PNDS

Centre de Référence National sur la maladie de Huntington

Août 2015

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	6
Guide	7
1 Introduction.....	7
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	7
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	8
3.1 Objectifs.....	8
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	9
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic.....	9
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel.....	9
3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic	10
3.6 Annonce du diagnostic et information du patient	11
3.8 Conseil génétique.....	11
4 Prise en charge thérapeutique.....	12
4.1 Objectifs.....	12
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	13
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre).....	13
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas) 38	
4.5 Recours aux associations de patients.....	39
5 Suivi.....	39
5.1 Objectifs.....	39
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	40
5.3 Rythme et contenu des consultations	40
5.4 Examens complémentaires	40
Annexe 1. Liste des participants	43
Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients	44

Références bibliographiques46

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APA	Allocation Personnalisée à l'Autonomie
CAG	Cytosine Adenine Guanine (triplet de bases nucléiques)
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CPDPM	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
DPI	Diagnostic Preimplantatoire
DPN	Diagnostic prénatal
DPS	Diagnostic présymptomatique
DRPLA	<i>Dentatorubral-Palidoluysian Atrophy</i>
ECT	Electroconvulsothérapie
EEG	Electroencephalographie
FAM	Foyers d'accueil médicalisé
HDL2	<i>Huntingon's Disase-Like 2</i>
HTT	Huntingtine
IRSN	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
MAS	Maisons d'accueil spécialisé
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MH	Maladie de Huntington
MP	Maladie de Parkinson
OMS	Organisation mondiale de la santé
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SAAD	Services d'Aide et d'Accompagnement à Domicile
SAMSAH	Service d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés
SAVS	Service d'Accompagnement à la Vie Sociale
SCA	<i>Spino Cerebellar Ataxia</i>

SDMT	<i>symbol digit modalities test</i>
SLA	Sclérose latérale amyotrophique
SPASAD	Services Polyvalents d'Aide et Soins à Domicile
SSIAD	Services infirmiers de soins à domicile
TBP	<i>TATA Binding Protéin</i>
TOC	Troubles obsessionnels compulsifs
TMT-A	<i>Trail making part A</i>
UHDRS	<i>United Huntington Disease Rating Scale</i>

Synthèse à destination du médecin traitant

La maladie de Huntington (MH) est une affection neurodégénérative, génétique, de transmission autosomique dominante, qui débute au niveau des noyaux gris centraux (noyaux caudé et putamen). Elle se caractérise par l'association de troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques d'aggravation progressive, jusqu'à conduire à un état grabataire avec une détérioration intellectuelle. Le décès survient en moyenne une vingtaine d'années après le début des symptômes.

Démarche diagnostique

L'évocation du diagnostic de la maladie de Huntington est avant tout clinique, devant un phénotype évocateur associant des troubles moteurs (en particulier des mouvements choréiques), des troubles cognitifs et/ou des troubles psychiatriques dans un contexte héréditaire autosomique dominant. L'histoire familiale peut manquer, mais dans ces cas particuliers, l'association d'une triade symptomatique complète (motrice, cognitive et psychiatrique) permet d'évoquer le diagnostic. L'analyse moléculaire permet la confirmation diagnostique de la maladie par la mise en évidence, à partir d'un prélèvement sanguin, d'une mutation génétique sur le chromosome 4 du gène codant pour la Huntingtine.

Prise en charge

Il n'y a pas de traitement curatif de la maladie mais des traitements symptomatiques sont efficaces. La prise en charge des patients repose sur des traitements pharmacologiques, rééducatifs et sur la mise en place d'un cadre médicosocial approprié.

Informations utiles

- Centre de référence National pour la maladie de Huntington, source Internet: <http://huntington.aphp.fr/>
- Centre de référence maladies neurogénétiques, source Internet: <http://www.neurologie-genetique-chu-angers.fr/>
- informations générales, source Internet : <http://www.orphanet.net> (rubrique «Maladie de Huntington»)
- Associations de patients (cf. annexe 2).

Texte du PNDS

1 Introduction

La maladie de Huntington est une affection neuro-dégénérative génétique, de transmission autosomique dominante, qui débute au niveau des noyaux gris centraux (noyaux caudé et putamen). La maladie a été décrite pour la première fois le 15 février 1872 par George Huntington, médecin à Pomeroy, dans l'Ohio. Le gène responsable de la maladie a été identifié en 1993 (1). Il permet un diagnostic de certitude. Ce diagnostic de confirmation doit être encadré par un conseil génétique ou un neurologue expert afin d'accompagner l'annonce diagnostique et informer les descendants et les collatéraux des conséquences du résultat.

La prévalence de la maladie est de 5 à 10 pour 100 000 individus et elle touche indistinctement les deux sexes. L'analyse moléculaire permet d'établir un diagnostic de certitude par la mise en évidence de la mutation, liée à une expansion de triplets CAG sur le gène HTT (4p16.3) qui code pour la Huntingtine, une protéine de 350kDa. La physiopathologie de la maladie n'est pas encore complètement élucidée (2). La maladie débute habituellement entre 30 et 50 ans avec des extrêmes de 1 à 80 ans. Moins de 10% des formes, dites juvéniles, débutent avant l'âge de 20 ans.

La maladie de Huntington se caractérise par des troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques d'aggravation progressive, et conduisant à un état grabataire avec une détérioration intellectuelle. Le décès survient en moyenne une vingtaine d'années après le début des symptômes. Il n'y a, jusqu'à présent, pas de traitement curatif de la MH ou permettant de ralentir l'évolution du processus neurodégénératif même si certains traitements symptomatiques ont fait preuve de leur efficacité.

La variabilité phénotypique est importante, et la prise en charge peut influencer positivement l'évolution et la qualité de vie des patients.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliquer aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de la Maladie de Huntington. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés. Les aspects génétiques, la rééducation et la chirurgie n'ont pas encore été analysés, mais ces points seront traités dans un second temps.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de Maladie de Huntington. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://huntington.aphp.fr/>).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Rechercher les arguments anamnésiques, cliniques, paracliniques et familiaux permettant d'évoquer le diagnostic.
- Ecarter les diagnostics différentiels et confirmer le diagnostic.
- Annoncer le diagnostic au patient et les conséquences pour son entourage (conseil génétique, enquête et information familiale).
- Proposer au patient une prise en charge adaptée à la sévérité de la maladie
- Accompagner le patient ainsi que son entourage

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic de la maladie relève du médecin spécialiste (neurologue, généticien).

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire, et font intervenir :

- des médecins de plusieurs disciplines: (neurologues, généralistes, généticiens, psychiatres, médecins de rééducation, urgentistes...).
- des professionnels paramédicaux: infirmiers, masseurs-kinésithérapeutes, psychologues, neuro-psychologues, psychomotriciens, ergothérapeutes, orthophonistes, diététiciens, assistantes sociales.

Ces professionnels travaillent conjointement avec le médecin généraliste, le neurologue et/ou le généticien pour une prise en charge globale du patient.

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Le diagnostic de la maladie de Huntington est avant tout clinique, devant un phénotype évocateur comportant des troubles moteurs (en particulier des mouvements choréiques), des troubles cognitifs et des troubles psychiatriques pouvant s'associer, dans un contexte d'antécédents familiaux évocateurs d'une affection autosomique dominante. L'histoire familiale peut manquer (jusque dans 25% des cas, (3)), mais dans ces cas particuliers, l'association d'une triade symptomatique complète (motrice, cognitive et psychiatrique) permet d'évoquer le diagnostic.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

Le diagnostic clinique est confirmé par l'analyse moléculaire qui consiste en la recherche, à partir d'un prélèvement sanguin, de la

mutation responsable de la maladie. Le diagnostic génétique n'est réalisé qu'après un conseil génétique et l'obtention d'un consentement éclairé. L'obtention du diagnostic chez des patients majeurs incapables de fournir un consentement (patients déments ou ayant des troubles psychiatriques graves, patients sous tutelle) doit faire l'objet d'une procédure particulière qui requiert la signature du représentant légal (<http://huntington.aphp.fr/>).

La question du diagnostic différentiel ne s'envisage pas de la même manière si l'on considère le symptôme « chorée » de façon isolée et un tableau clinique moteur et psycho-comportemental évocateur de MH. Devant une chorée isolée, il est légitime de rechercher, avant de proposer un diagnostic en biologie moléculaire, des causes non génétiques de chorée (iatrogène, infectieuses, immunologiques, vasculaires, métaboliques, toxiques...). Certaines chorées se manifestant à un âge avancé, autrefois appelées « chorées séniles » sont souvent iatrogènes ou vasculaires, mais doivent aussi faire évoquer une forme tardive de maladie de Huntington sans antécédent familial.

Les autres chorées génétiques sont le plus souvent, en dehors de la chorée héréditaire bénigne, évolutives, associées à d'autres symptômes neurologiques (atteinte cognitive, syndrome parkinsonien, ataxie cérébelleuse, neuropathie, atteinte musculaire...). Elles sont habituellement plus rares que la MH et leur diagnostic sera volontiers confié à un neurologue et/ou généticien. Au sein des maladies génétiques comportant une chorée, on peut citer des pathologies avec un phénotype proche de celui d'une MH dont le diagnostic est souvent fait dans un 2^e temps si la biologie moléculaire du gène HTT est négative. On distingue alors des maladies dominantes : HDL2 (gène de la junctophiline), DRPLA (gène de l'atrophine 1), SCA 17 (gène TBP) et des maladies récessives (neuroacanthocytoses) ou liées à l'X (syndrome de McLeod).

3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

L'atteinte neurologique liée à la maladie est évaluée grâce à l'échelle UHDRS (United Huntington Disease rating Scale) (4), outil de référence international pour l'évaluation et le suivi des patients. Pour les formes avancées, une échelle spécifique peut prendre le relais de l'UHDRS (5).

Les stades de la maladie sont définis à partir de la capacité fonctionnelle totale (6). La sévérité de la maladie dépend de l'impact fonctionnel plus que de l'intensité d'un symptôme isolé (en particulier la chorée). Compte tenu de l'hétérogénéité des tableaux cliniques, il est difficile d'établir un pronostic évolutif individuel de la maladie.

3.6 Annonce du diagnostic et information du patient

L'information du patient comprend des explications sur le mode de transmission de la maladie, sur les risques pour les apparentés (et les informations à leur transmettre). En effet, l'obligation d'information à la parentèle doit être abordée dès la consultation d'évocation du diagnostic avant de procéder à l'analyse moléculaire génétique et les modalités d'informations de la parentèle doivent être définies avec la personne à risque et clairement explicitées dans le dossier médical (décret n°2013-527 du 20 juin 2013, pris pour application de la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique).

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée et comprend :

- L'annonce du diagnostic, faite par le médecin qui a prescrit l'analyse génétique avec l'intervention d'un psychologue clinicien si nécessaire.
- Toute nouvelle information sollicitée par le patient à l'annonce de son résultat.
- La planification de la prise en charge et du suivi, avec la description de l'équipe multidisciplinaire qui l'assurera.
- L'information sur l'existence d'associations de patients, en donnant leurs coordonnées.

3.7 Conseil génétique

Le conseil génétique est le processus par lequel des patients ou des parents à risque d'une maladie héréditaire sont conseillés et informés de la nature et des conséquences de la maladie en question, de la probabilité de la développer et/ou de la transmettre à leur descendance, et des options qui se présentent à eux en matière de planification de vie et de planification familiale, de manière à éviter la transmission de la maladie s'ils le souhaitent ou permettre leur prise en charge. La maladie de Huntington se transmet selon un mode autosomique dominant, ce qui correspond à un risque de 50 % d'être porteur pour les apparentés au premier degré d'un sujet atteint (les descendants et la fratrie). La pénétrance est complète à partir de 40

répétitions de triplets CAG, et incomplète entre 36 et 39 répétitions CAG (7). Les formes homozygotes sont rarissimes, pas plus sévères que les formes hétérozygotes mais avec une transmission à tous les descendants (8).

3.8 Le diagnostic présymptomatique

Le diagnostic présymptomatique est un test génétique qui permet de détecter la présence du gène responsable de la maladie de Huntington avant l'apparition des premiers symptômes, chez une personne majeure à risque, c'est-à-dire appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée et confirmée génétiquement. Cette procédure doit respecter quatre principes fondamentaux :

- L'autonomie du sujet
- Le droit de savoir ou de ne pas savoir
- La confidentialité et le respect de la vie privée
- La formulation d'un consentement éclairé.

Elle se déroule au sein de consultations pluridisciplinaires spécialisées, dont la composition et les modalités de fonctionnement sont déclarées auprès de l'Agence de la Biomédecine dans le respect des règles du Code de la Santé Publique en particulier mais non exclusivement les articles L1131-1 à L1131-3 et R1131-5.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

Il n'y a pas de traitement curatif de la maladie mais des traitements symptomatiques sont disponibles. La prise en charge des patients repose sur des traitements pharmacologiques, rééducatifs et sur la mise en place d'un cadre médicosocial approprié. L'objectif de cette prise en charge, pluridisciplinaire, est de préserver le plus longtemps possible l'autonomie du patient, la vie professionnelle et sociale, la qualité de vie, l'harmonie familiale et les ressources financières.

Afin d'optimiser la prise en charge des patients atteints, il est utile de connaître certains écueils qui peuvent entraver l'élaboration du projet de soins :

1. Il peut exister une réticence des patients vis à vis d'un diagnostic précoce de la maladie (jugé inutile en l'absence de traitement curatif) ou plus tard vis à vis de la mise en place de mesures symptomatiques ou médicosociales (avec lesquelles les patients

peuvent se sentir en perte de liberté).

2. Il peut être difficile pour les aidants familiaux d'envisager l'intervention d'aidants professionnels (qui font « irruption » dans la sphère familiale et intime). Cependant, ces aides sont généralement indispensables précocément afin de limiter l'épuisement familial qui expose à un risque de rupture dans la prise en charge (en cas d'hospitalisation ou d'épuisement du conjoint par exemple)

3. Il existe une tendance marquée, chez les patients, à ne pas formuler de plainte spontanément. Les professionnels de santé doivent donc savoir anticiper les difficultés rencontrées dans la MH et orienter leurs questions et leurs propositions sur les symptômes les plus fréquents et leurs conséquences fonctionnelles.

4. L'apathie, l'irritabilité et parfois l'agressivité peuvent compliquer également la mise en place d'un programme de soin et précipiter l'épuisement des aidants familiaux et/ou institutionnels.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale de la maladie du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée si possible par l'un des médecins du centre de référence ou de compétence et le médecin traitant. Cette prise en charge fait intervenir de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital (cf. § 3.2).

Le recours à d'autres professionnels ou à des structures de soins et d'hébergement spécifiques est souvent nécessaire : médecins du travail, Maison départementale des Personnes Handicapées (MDPH), services de l'APA, CPAM, services d'accompagnement à domicile (SAVS et SAMSAH), services d'aide et de soins à domicile (SAAD, SPASAD, SSIAD), établissements médico-sociaux (foyers d'hébergement, foyers de vie, FAM, MAS), et réseaux de santé. Les ruptures dans le parcours de soin des patients MH sont fréquentes et la réduction du cloisonnement interprofessionnel doit être privilégiée. La création de postes de coordinateurs de parcours de soins est nécessaire pour améliorer la prise en charge globale, transdisciplinaire, ville-hôpital.

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique¹ et autre)

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

- la prescription de la spécialité est possible², en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :
 - le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
 - la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
 - la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée³.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation⁴.

La présentation des recommandations par symptômes peut induire des redondances, mais en facilitera l'usage par les professionnels. Chaque recommandation est suivie d'un grade qui correspond au niveau de preuve des études dont elles sont issues le cas échéant.

² Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

³ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

⁴ Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

4.3.1 Les troubles moteurs

► Le syndrome choréique

La chorée est une succession de mouvements anormaux, involontaires, incontrôlables, brusques, explosifs, anarchiques, imprévisibles, irréguliers, de courte durée, non rythmiques qui touchent le tronc, la face et les quatre membres. Ils sont augmentés par l'émotion, le stress, la concentration et disparaissent le plus souvent pendant le sommeil.

Elément du diagnostic clinique de la maladie avec une prévalence d'environ 90%, les mouvements choréiques ne constituent pas un marqueur de sévérité de l'affection. Ils peuvent être absents au début de la maladie ou apparaître de façon transitoire au cours de l'évolution. Quand ils sont présents, l'évolution naturelle tend souvent vers une aggravation mais ils peuvent aussi diminuer ou disparaître avec l'apparition d'une rigidité et/ ou d'une dystonie.

Propositions de recommandations

Le syndrome choréique doit faire envisager une prise en charge médicamenteuse en cas de gêne ou d'inconfort du patient. (Accord pro)

La tétrabénazine, dans une étude de niveau 1, a montré un effet bénéfique sur la chorée et ceci dès le début du traitement. (Grade A)

Les neuroleptiques atypiques bien que n'ayant pas l'AMM dans cette indication constituent le premier choix de traitement lorsque le patient présente en plus de la chorée, des troubles du caractère, du comportement, une dépression active ou des troubles psychotiques. (Grade C)

Les quelques neuroleptiques ayant une AMM (halopéridol, tiapride, pimozide) pour la chorée peuvent être utilisés en seconde intention (après échec de la tétrabénazine ou des neuroleptiques atypiques). (Accord pro)

Il est recommandé de maintenir le traitement en cours, s'il est efficace et bien toléré, même s'il s'agit d'un neuroleptique classique. (Accord pro)

L'évolution de l'état du patient (notamment si l'état du patient s'améliore ou en cas d'apathie trop marquée) peut conduire à réduire la posologie des neuroleptiques ou de la tétrabénazine. (Accord pro)

Une monothérapie doit être préférée mais dans les cas complexes résistant à une monothérapie bien conduite, on peut envisager des associations médicamenteuses (tétrabénazine, neuroleptique, benzodiazépine) (Accord Pro)

En cas d'aggravation du syndrome choréique, la recherche et le traitement d'un trouble intercurrent doivent être systématique (anxiété, pathologie digestive, infectieuse, douloureuse...) avant d'envisager un renforcement du traitement anti-choréique. (Accord pro)

Des mesures de protection adaptées (pour l'installation au lit, au fauteuil, à table, pour les déplacements, la toilette) doivent être mises en place lorsque le syndrome choréique est intense et susceptible d'entraîner des lésions traumatiques. Les rééducateurs (kinésithérapeutes, ergothérapeutes, psychomotriciens, orthophonistes) peuvent aider au choix des matériels disponibles. (Accord pro).

Le yoga, la relaxation, la balnéothérapie, le tai chi chuan, le qi gong, la gymnastique douce, la danse ou la rééducation, peuvent être proposées pour améliorer la chorée. (Accord pro)

La pratique bien encadrée des sports non vulnérants et de la marche est recommandée. Le recours aux moniteurs d'activités physiques adaptées (APA), à la médiation animale, en particulier avec les chevaux, peuvent contribuer à réduire la chorée. (Accord pro)

L'amantadine n'est pas indiquée compte tenu des résultats contradictoires obtenus lors des essais cliniques. (Accord pro)

Le riluzole n'est pas indiqué dans le traitement de la chorée. (Grade A)

► La dystonie

La dystonie est une anomalie du mouvement qui se caractérise par l'existence de postures anormales qui peuvent toucher tous les segments du corps: le tronc, la face et les 4 membres, en particulier les extrémités. La prévalence de ce symptôme, quelque soit son intensité, est estimée à plus de 95% (10). La prédominance de la dystonie sur les autres symptômes moteurs est un fréquente dans les formes juvéniles alors que seuls. 12% des patients ont un phénotype de dystonie prédominante à l'âge adulte (11). Le retentissement fonctionnel peut être important sur les actes de la vie quotidienne (troubles de la mastication et de la déglutition pour les dystonies de la face ; déformations articulaires au niveau des membres lorsqu'une hypertonie est associée, dystonie axiale rendant la position assise et la marche complexes).

Propositions de recommandations

Une prise en charge en kinésithérapie active et passive (y compris dans les formes avancées) est recommandée afin de maintenir les

amplitudes articulaires, de limiter les déformations musculo-squelettiques et de prévenir l'apparition de rétractions tendineuses. Les troubles de la posture nécessitent une rééducation psychomotrice. (Accord pro)

L'indication de toxine botulique en cas de dystonie focale (par exemple dystonie cervicale, flessum de genou, blépharospasme, équin du pied, dystonie de la mâchoire) doit être posée par un expert dans la prise en charge des mouvements anormaux. (Accord pro)

Les benzodiazépines en particulier le clonazepam peuvent être utilisées dans la dystonie de la maladie de Huntington tout en restant vigilant aux effets indésirables et au risque de pharmacodépendance. (Accord pro)

Les anticholinergiques correcteurs des effets secondaires des neuroleptiques sont rarement nécessaires voire délétères dans la maladie de Huntington. (Accord pro)

L'utilisation de matériels adaptés, en particulier de fauteuils sur mesure, peut permettre une installation optimisée et confortable tenant compte des déformations dystoniques. (Accord pro)

► La rigidité

Il existe des formes akinétorigides de la maladie décrites comme le « variant Wesphal » qui représentent 85% des formes juvéniles et 6% des formes de début à l'âge adulte (12). Ces formes posent dans certains cas le problème du diagnostic différentiel avec la maladie de Parkinson. Les formes juvéniles associent souvent un tremblement myoclonique et une épilepsie.

Propositions de recommandations

La lévodopa peut permettre d'obtenir un résultat partiel et transitoire sur les symptômes akinétorigides de la MH. (Grade C)

Le traitement par lévodopa doit être débuté progressivement sans augmenter les doses au-delà de 800 mg pour limiter les effets indésirables et en l'absence d'argument pour un effet bénéfique de doses plus élevées (Accord pro).

Les agonistes dopaminergiques et l'amantadine peuvent être utiles, en particulier en cas d'échec de la lévodopa pour les formes akinétorigides (grade C)

Le traitement par agonistes doit être débuté progressivement à doses faibles ou modérées afin de limiter la survenue d'effets indésirables moteurs et psychiatriques. (Accord pro)

Une prise en charge rééducative (kinésithérapie, ergothérapie, psychomotricité et relaxation) est recommandée afin d'améliorer la

mobilité et de prévenir d'éventuelles contractures et rétractions.
(Accord pro)

► **Les troubles de la déglutition**

Par troubles de la déglutition (dysphagie), on entend une difficulté à avaler; à transférer le bol alimentaire de la cavité buccale vers l'estomac. L'origine peut donc se situer au niveau de la cavité buccale, du pharynx, ou de l'oesophage. La fréquence exacte de ce symptôme au cours de l'évolution n'est pas connue, possiblement car il est absent des items de l'UHDRS (13). Dans la MH, les troubles de la déglutition peuvent survenir chez des patients à des stades précoces de la maladie mais ils deviennent préoccupants principalement aux stades plus tardifs en raison du cumul de différents facteurs observés à toutes les étapes du temps du repas : les patients sont souvent trop rapides, avec une prise alimentaire impulsive, décrite souvent comme une « gloutonnerie » ; il existe souvent un défaut de mastication, une tendance à reprendre des bouchées avant d'avoir avalé, une déglutition involontaire trop précoce, un déficit des mouvements de la langue, et une tendance à garder des reliquats alimentaires en bouche après le temps de la déglutition (13). La déglutition est aussi perturbée par des postures anormales (hyper extension du cou), la chorée, le mauvais contrôle de la respiration, les tics vocaux et les troubles de l'attention. Les étapes pharyngiennes et œsophagiennes peuvent aussi être perturbées, mais souvent moins que les étapes précédentes. Tous ces troubles sont à l'origine de fausses routes à répétition et peuvent entraîner des surinfections bronchopulmonaires, voire un arrêt cardio-respiratoire.

Propositions de recommandations

Il est nécessaire d'évaluer et de prévenir précocement les troubles de la déglutition au cours de la maladie. (Accord pro)

La prise en charge des troubles de la déglutition dans la MH repose sur la rééducation orthophonique qui doit associer: des conseils de posture et d'installation, des conseils de texture des aliments, le travail des praxies bucco faciales, la coordination pneumophonique et l'éviction des facteurs de distraction. (Grade C)

Les troubles de la déglutition sévères peuvent faire discuter au cas par cas le recours à un dispositif de gastrostomie. Cette décision très délicate, doit s'inscrire dans la dynamique de vie du patient et être prise après une concertation pluri-professionnelle associant le patient

soit directement soit par ses directives anticipées, sa personne de confiance, sa famille et son médecin traitant. (Accord pro)

L'alimentation par la gastrostomie n'exclut pas la possibilité d'une alimentation orale associée. (Accord pro)

Aucun traitement pharmacologique n'a fait la preuve de son efficacité sur les troubles de la déglutition. (Accord pro)

► **Les myoclonies**

Les myoclonies sont des contractions musculaires brusques, brèves et involontaires. Dans la MH, elles peuvent s'observer avec un phénotype akineto-rigide et s'associer à un tremblement d'attitude ou d'action, particulièrement dans les formes juvéniles mais aussi dans les formes à début plus tardif. La prévalence de ce symptôme est assez faible, évaluée à moins de 2% sur une cohorte de 600 patients (14) mais les myoclonies ne sont pas évaluées par l'UHDRS. Elles peuvent avoir une origine corticale et donc être associées à un processus épileptique clinique (par exemple crises généralisées tonico-cloniques possiblement associées) et/ou électrique (anomalies épileptiques à l'EEG synchrones avec les myoclonies ou indépendantes des myoclonies).

Propositions de recommandations

En cas de myoclonies d'origine corticale, plus ou moins associées à des crises d'épilepsie cliniques, on recommande l'essai du valproate de sodium ou du clonazepam en monothérapie ou en association, à des doses progressives. (Grade C)

Dans les mêmes indications, le levetiracetam est une alternative thérapeutique. (Accord pro)

En cas de myoclonies corticales non associées à des crises d'épilepsie, le piracetam possède une AMM mais la dose utile est supérieure à 12g par jour. (Grade C)

Dans le cadre des myoclonies invalidantes non associées à des manifestations épileptiques cliniques ou électriques, on recommande aussi l'utilisation du valproate et du clonazepam en monothérapie ou en association. (Grade C)

► **Les troubles de la marche et de l'équilibre**

Les troubles de la marche et de l'équilibre sont progressifs dans la MH. Ils sont en rapport avec des symptômes qui peuvent s'associer différemment en fonction des patients (les anomalies de la posture, le syndrome choréique, la dystonie, la rigidité, la bradykinésie, les troubles attentionnels, etc.) Avec l'évolution de la maladie, c'est

particulièrement la composante akinétique qui s'aggrave (15). Ces troubles sont à l'origine des chutes qui compliquent l'évolution de la maladie. Ils conduisent à plus long terme à une perte de la déambulation autonome.

Propositions de recommandations

La prise en charge des troubles de la marche et de l'équilibre et la prévention de leur principales complications (chutes, perte d'autonomie) reposent sur des mesures rééducatives (kinésithérapie, psychomotricité). (Accord pro)

La prescription d'aides techniques adaptées (rollator, canne, fauteuil roulant) et/ou de protections (port d'un casque, genouillère, coudière, protège poignet) doit être envisagée pour réduire les complications des chutes. (Accord pro)

Le choix des aides techniques peut être optimisé grâce à l'avis d'un ergothérapeute et leur utilisation améliorée grâce à un entraînement spécifique avec le kinésithérapeute. (Accord pro)

Les traitements pharmacologiques utilisés pour réduire le syndrome choréique (tétrabénazine, neuroleptiques) peuvent améliorer les troubles de la marche et de l'équilibre. (Grade C)

Les effets indésirables de la tétrabénazine et des neuroleptiques (sommolence, syndrome parkinsonien, bradykinésie, dystonie) peuvent aggraver les troubles de la marche, ce qui justifie toujours une utilisation prudente et une réévaluation des traitements. (Accord pro)

► Le bruxisme

Le bruxisme est un mouvement involontaire de serrement des dents avec une contraction excessive des mâchoires. Il provoque classiquement des mouvements latéraux (ou d'avant en arrière) responsables d'un grincement et peut aboutir à des lésions dentaires. Sa prévalence est difficile à évaluer car ce symptôme n'est pas listé dans l'UHDRS. Contrairement au bruxisme idiopathique qui est essentiellement nocturne, le bruxisme de la maladie de Huntington est très souvent diurne ou mixte (diurne et nocturne). Il peut s'associer à des douleurs de la mâchoire liées aux contractions excessives des muscles de la mâchoire et à une gêne à l'ouverture buccale. Le bruxisme dans la MH peut être considéré comme secondaire (par opposition au bruxisme idiopathique) et s'intégrer dans le tableau des mouvements anormaux choréiques et dystoniques habituels dans la maladie.

Propositions de recommandations

Aucun traitement pharmacologique per os n'a été testé sur le symptôme "bruxisme" en critère d'évaluation principale dans la MH. (Accord pro)

Il est proposé d'injecter la toxine botulique A dans les muscles masséters en première intention. Il peut être proposé de renouveler les injections en cas de réapparition du bruxisme tous les 3 à 6 mois. (Grade C)

Des gouttières de protection dentaire sur mesure peuvent être proposées pour limiter les complications du bruxisme. (Accord pro)

► **La dextérité manuelle**

La dextérité manuelle peut être perturbée précocément dans la maladie de Huntington (16), entraînant de façon progressive des difficultés fonctionnelles, initialement plus marquées pour les tâches motrices fines. Elle peut être en rapport avec plusieurs types de symptômes (akinésie, dystonie, rigidité, chorée). Elle est en partie évaluée par l'UHDRS moteur (essentiellement par les items opposition pouce/index et prono-supination). Des tests standardisés mesurant la vitesse et la régularité des mouvements de l'index sont actuellement disponibles et devraient certainement à l'avenir être utilisés pour une meilleure évaluation de la dextérité dans les futurs essais thérapeutiques.

Propositions de recommandations

Aucune molécule n'est actuellement recommandée pour traiter spécifiquement la dextérité manuelle (Accord pro)

Les neuroleptiques atypiques et la tétrabénazine peuvent éventuellement avoir un effet favorable sur la dextérité du fait de la réduction de la chorée (Grade C)

Une prise en charge en kinésithérapie et en ergothérapie peut être utile pour limiter le retentissement fonctionnel de l'altération de la motricité fine. (Accord pro)

L'ergothérapeute peut proposer des aides techniques pour compenser l'altération de la dextérité manuelle (couverts adaptés, clavier d'ordinateur, téléphone adapté, etc...). (Accord pro)

4.3.2 Les troubles cognitifs

► **Fonctions exécutives et attention**

L'atteinte cognitive concerne en premier lieu les fonctions exécutives (permettant de réaliser les tâches complexes au quotidien) : mémoire

de travail, capacités d'initiation et d'inhibition, attention, flexibilité et planification. En particulier, les patients sont atteints dans les tâches d'attention divisée. Ils ne peuvent réaliser deux tâches simultanément alors qu'ils sont capables de les réaliser séparément, par exemple, le risque de fausse route si le patient regarde la télévision en mangeant. Ainsi, le patient, même s'il est capable de réaliser de nombreuses activités, aura du mal à les initier et les organiser, surtout si elles ne sont pas habituelles ou si elles nécessitent de nombreuses étapes intermédiaires.

Propositions de recommandations

Pour compenser une altération des fonctions exécutives et de l'attention, il est utile, d'aider le patient à s'organiser et à initier des activités (élaboration de listes, d'un journal, d'un planning, incitations externes) plutôt que de réaliser les activités à sa place afin de maintenir son autonomie le plus longtemps possible. (Accord pro)

Aucun médicament n'a fait ses preuves dans le traitement des troubles des fonctions exécutives et de l'attention. (Accord pro)

Le traitement d'un syndrome anxio-dépressif peut contribuer à améliorer les fonctions exécutives en particulier les troubles de la concentration, de l'attention et les troubles de la mémoire. (Accord pro)

Les traitements sédatifs (par exemple neuroleptiques et benzodiazépines), lorsqu'ils sont indiqués pour un autre symptôme de la MH doivent faire l'objet d'une surveillance de la tolérance cognitive, en particulier sur les fonctions exécutives et attentionnelles. (Accord pro)

Les composantes de planification et d'initiation peuvent bénéficier d'une stimulation cognitive par rééducation (ortophonie, ergothérapie, neuropsychologie, psychomotricité). (Accord pro)

Canaliser l'attention du patient sur une seule tâche à la fois permet d'éviter les accidents ou les fausses routes. (Accord pro)

► **Bradyphrénie**

La bradyphrénie (ralentissement idéatoire) est habituelle dans la maladie de Huntington. Elle se définit par un ralentissement du traitement cognitif de l'information et un allongement du temps de réaction en fonction de la complexité cognitive de la tâche. Elle peut se mesurer sur les temps de réaction ou de réalisation des tests cognitifs. Certaines études retiennent comme indicateur de vitesse psychomotrice le TMT-A et le SDMT.

Propositions de recommandations

Aucun médicament n'a fait ses preuves dans le traitement de la bradyphrénie. (Accord pro)

Accorder au patient le temps nécessaire au traitement de l'information et à la réalisation d'une tâche et éviter les situations de pression temporelle, est la base de la prise en charge. (Accord pro)

Une stimulation cognitive dans le cadre d'une rééducation (orthophonie, ergothérapie, neuropsychologie, psychomotricité) peut être bénéfique. (Accord pro)

► **Troubles du langage**

La maladie de Huntington peut entraîner des troubles du langage (17,18): (1) des troubles de l'articulation et des troubles production de la parole entraînant une dysarthrie et des pauses inappropriées, (2) une réduction progressive de la fluence verbale spontanée et à la demande et (3) une simplification syntaxique progressive alors que la compréhension semble longtemps préservée (4) un manque du mot. Les capacités de communication se réduisent progressivement au cours de la maladie jusqu'à atteindre un mutisme rendant toute communication impossible

Propositions de recommandations

Aucun médicament n'a fait ses preuves dans le traitement des troubles du langage. (Accord pro)

Une prise en charge orthophonique est utile pour améliorer le langage et maintenir les possibilités de communication des patients par la rééducation de l'articulation, de la coordination pneumophonique, des praxies buccolinguofaciales, des fonctions exécutives, de la mémoire de travail, de la syntaxe et de l'accès au lexique. (Accord pro)

► **Cognition sociale**

Les troubles de la cognition sociale traduisent un trouble de la relation à autrui dont les mécanismes ne sont pas encore complètement élucidés mais qui, s'ils étaient mieux compris, permettraient sans doute d'améliorer l'insertion du patient dans sa famille et son entourage social. Différents facteurs contribuent aux difficultés d'intégration sociale des patients :

-Les troubles du comportement en particulier les troubles du caractère et les changements de personnalité

-Les altérations de la cognition sociale (intégration des règles sociales, inférence des états mentaux d'autrui, troubles spécifiques de la perception des expressions faciales...) (19).

Propositions de recommandations

Aucun médicament n'a fait ses preuves spécifiquement dans le traitement des troubles de la cognition sociale (accord pro)

Le traitement des troubles comportementaux (par exemple un traitement antidépresseur ou neuroleptique en fonction de la symptomatologie associée) peut contribuer à l'intégration familiale et sociale. (Accord pro)

Expliquer à l'entourage familial, aux aidants professionnels ou à l'entourage professionnel les troubles constatés (en les reliant à des symptômes cliniques) peut faciliter les relations sociales du patient. (Accord pro)

L'intervention d'un tiers (auxiliaire de vie, aide éducative, infirmier(e), aide soignant(e), assistant(e) social(e), coordonateur en parcours de soins) peut améliorer les troubles de la cognition sociale des patients. (Accord pro)

► **Mémoire**

Les troubles mnésiques identifiés dans la maladie de Huntington se composent principalement de difficultés dans l'apprentissage de nouvelles informations, et dans la récupération des informations acquises, mais pas dans le stockage de l'information (à la différence de la maladie d'Alzheimer).

Propositions de recommandations

Aucun médicament n'a fait ses preuves spécifiquement dans le traitement des troubles mnésiques de la MH. (Accord pro)

Les stratégies de compensation à proposer aux patients comprennent la mise en place et le respect d'horaires réguliers pour les activités quotidiennes, l'organisation d'un planning, la tenue d'un agenda, la rédaction de listes de choses "à faire". (Accord Pro)

La mémoire peut faire l'objet d'une rééducation (orthophonique ou neuropsychologique) dans le cadre d'une prise en charge plus globale (stimulation des fonctions exécutives, rééducation de la mémoire de travail, travail du langage, apprentissage de stratégies de récupération). (Accord Pro)

► Désorientation

Ce trouble concerne la difficulté à s'orienter convenablement dans le temps ou l'espace. Une désorientation dans le temps et dans l'espace (désorientation temporo-spatiale) apparaît au cours de la progression de la maladie, mais c'est souvent l'orientation temporelle qui est altérée plus précocement et qui peut aller jusqu'à une confusion jour/nuit, pouvant impacter l'organisation de la journée des patients, en raison d'une difficulté à mesurer le temps nécessaire aux activités et l'écoulement du temps.

Propositions de recommandations

Aucun médicament n'a fait ses preuves dans le traitement de la désorientation temporelle ou spatiale. (Accord pro)

La mise en place d'une routine temporelle et de jalons permet au patient de mieux s'orienter dans le temps. Ce rythme doit être synchrone autant que possible avec l'environnement du patient. (Accord pro)

Pour certains patients, des stimulations externes (rappels, alarmes) peuvent être utiles pour leur permettre d'organiser leur temps. (Accord pro)

► Troubles visuo-spatiaux et visuo-perceptifs

La MH provoque des changements subtils de la perception visuo-spatiale. Les symptômes apparaissent tardivement au cours de l'évolution de la maladie en gênant l'intégration et la compréhension des informations visuelles.

Propositions de recommandations

Aucun médicament n'a fait ses preuves dans le traitement des troubles visuo-spatiaux et visuo-perceptifs. (Accord pro)

Il peut être utile de sécuriser l'environnement des patients (capitonner les meubles) pour réduire les chutes et les chocs liés aux difficultés visuo-spatiales et aggravées par les troubles moteurs (troubles de la marche et de l'équilibre, chorée). (Accord pro).

4.3.3 Les troubles psychiatriques

► La dépression

La dépression est certainement le symptôme psychiatrique le plus fréquent en rapport avec la MH (39 à 53 %) (20) et peut affecter la plupart des patients, à n'importe quel stade de la maladie, y compris

avant qu'elle ne se déclare. On se méfie de la sévérité d'un syndrome dépressif en particulier au début de la maladie (autour de la période du diagnostic) ou au moment de l'apparition de symptômes ayant un impact négatif sur la vie quotidienne mais la vigilance doit concerner tous les stades de la MH, y compris les stades avancés, lorsque l'expression verbale des affects devient moins facile pour un patient.

Propositions de recommandations

Un antidépresseur doit être proposé en cas de dépression survenant dans la MH. Le choix de l'antidépresseur repose sur les interactions médicamenteuses éventuelles et la tolérance. (Grade C)

La durée du traitement dépasse habituellement 6 mois et peut atteindre plusieurs années. (Accord pro)

Il est recommandé d'utiliser un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou la miansérine lorsque le trouble du sommeil est au premier plan (Accord pro)

Il est nécessaire d'évaluer l'efficacité du traitement prescrit et d'adapter la dose ou d'envisager un changement de traitement en cas d'échec du traitement de première intention (Accord pro).

La prise en charge psychologique est recommandée lorsque les patients peuvent y adhérer et permettent de dépister des modifications de l'humeur plus précoces. (Accord pro).

Un traitement thymorégulateur au long cours peut être introduit en cas de dépression récurrente, de labilité émotionnelle, d'impulsivité et d'irritabilité (valproate, carbamazépine, lithium) (Accord pro).

L'avis d'un psychiatre pour conduire le traitement antidépresseur est utile surtout en cas de dépression résistante ou associée à des éléments psychotiques. (Accord pro).

L'électroconvulsivothérapie (ECT) peut être proposée en cas de dépression sévère résistant aux médicaments per os, plus ou moins associée à des symptômes psychotiques. (Grade C)

Plutôt qu'un arrêt brutal, la réduction de dose d'un traitement antichoréique (comme la tétrabénazine) ou antipsychotique ou l'association à un antidépresseur doivent être envisagées en cas d'effet délétère sur l'humeur. (Accord pro)

► **Le suicide**

Le risque suicidaire est élevé dans la MH et corrélé aux antécédents dépressifs. De même que pour la dépression, on rapporte deux périodes où le risque est plus important et où la vigilance doit être accrue : au moment du diagnostic et au moment où apparaît un

retentissement fonctionnel sur le quotidien. Les idées suicidaires ont une fréquence variable en fonction des études, entre 8% et 22% sur de grandes cohortes de patients (21,22). Les suicides ont une fréquence comprise entre 3 et 10% (21,23). On rapporte aussi l'existence de passages impulsifs à l'acte suicidaire, en dehors d'un contexte dépressif identifié. A l'instar de la population générale, le risque suicidaire est plus élevé en cas d'antécédents familiaux de suicide et impose une plus grande vigilance.

Propositions de recommandations

Le risque suicidaire doit être évalué dans la maladie de Huntington quelque soit le stade, en étant particulièrement vigilant lors de l'annonce diagnostique et lorsque la maladie entraîne un retentissement sur la vie quotidienne. (Accord pro)

Le traitement des idées suicidaires repose sur le traitement de la dépression associée et sur celui de l'impulsivité. (Grade C)

► **L'irritabilité/agressivité**

L'irritabilité est un symptôme très fréquent dans la MH et elle est rapportée chez 30 à 65 % des patients (24,25). Il s'agit d'un trouble du caractère fluctuant, caractérisé par une impatience, une propension à réagir de façon excessive. Les débordements et la perte de contrôle engendrés sont favorisés par l'impulsivité, et peuvent conduire à une auto ou une hétéroagressivité, et éventuellement à des conduites délictueuses.

Propositions de recommandations

Avant d'instaurer un traitement pharmacologique, il faut explorer la ou les cause(s) environnementale(s) de frustration et d'irritabilité du patient. (Accord pro)

Avant d'instaurer un traitement pharmacologique, il est nécessaire de respecter certaines stratégies comportementales afin de réduire l'irritabilité. Un planning structuré, avec des horaires réguliers dans un environnement serein est souhaitable. Par ailleurs, il faut tenter des méthodes de diversion (comme changer de sujet ou proposer une nouvelle activité) afin d'éviter au maximum la confrontation. (Accord pro)

Chez les patients avec des comportements agressifs prédominants, une impulsivité importante ou des symptômes psychotiques, on recommande en première intention la prescription de neuroleptiques atypiques en dehors de leur autorisation de mise sur le marché (comme l'olanzapine ou la rispéridone). (Grade C)

Les neuroleptiques typiques peuvent être utilisés en seconde intention compte tenu d'un profil de tolérance moins bon sur les aspects moteurs et cognitifs. (Accord pro)

Si l'irritabilité est liée à une dépression, on recommande la prescription d'ISRS. (Grade C)

En cas d'agressivité patente associée à une dépression, on optera pour des antidépresseurs sédatifs. (Accord pro)

Si le traitement antidépresseur est efficace sur la dépression mais qu'il persiste une irritabilité, on associera un neuroleptique (atypique de préférence) ou un stabilisateur de l'humeur comme l'acide valproïque, le valpromide, la carbamazépine, la lamotrigine, le lithium. (Grade C)

Il faut favoriser la monothérapie et proposer l'essai successif de plusieurs neuroleptiques avant d'envisager une association avec une autre classe de traitement (ISRS, stabilisateur de l'humeur, benzodiazépine). (Accord pro)

Pour des patients non compliant, on peut avoir recours à des neuroleptiques injectables à libération prolongée. (Accord pro)

► L'apathie

L'apathie est caractérisée par une réduction de la motivation par rapport au niveau de fonctionnement habituel d'un patient (et aux standards culturels liés à son âge et son environnement). C'est l'un des symptômes psycho-comportementaux les plus fréquents au cours de l'évolution de la MH, présent chez plus de 70 % des patients dans certaines études (26). Lorsque l'apathie survient en début d'évolution de la MH elle peut être la cause d'une réduction sévère des activités de la vie quotidienne (même sans atteinte motrice notable associée) et elle est donc particulièrement difficile à comprendre par l'entourage, souvent confondue avec une perte de motivation d'une autre origine (mauvaise volonté). L'apathie est souvent source de conflits dans la famille pour cette raison, en particulier lorsqu'il existe une réticence aux propositions de l'entourage, voire des comportements d'opposition. Elle peut-être liée à une dépression qu'il faut dépister mais elle peut aussi être un symptôme de l'évolution de la maladie ne réagissant pas (ou seulement de façon incomplète) aux antidépresseurs.

Propositions de recommandations

Il est important d'expliquer les différents aspects et les causes de l'apathie à l'entourage. (Accord pro)

Il est nécessaire de rechercher une dépression qui peut majorer l'apathie. En cas de dépression associée, on recommande la prescription d'un ISRS. (Accord pro)

Une prise en charge psychocomportementale avec en particulier une stimulation cognitive personnalisée est recommandée. L'intervention d'un tiers peut éviter aux proches d'être en première ligne et de susciter l'opposition et l'irritabilité du patient. (Accord pro)

► **L'anxiété**

L'anxiété est fréquente dans la maladie de Huntington (> 50% des patients MH dans une étude réalisée par Paulsen et al. (25)). L'anxiété est définie comme un sentiment pénible d'attente ou une peur sans objet, la crainte d'un danger imprécis ou souvent un sentiment d'insécurité indéfinissable.

Propositions de recommandations

La prise en charge de l'anxiété repose sur la recherche de facteurs déclenchants, leur verbalisation et sur des mesures d'apaisement et de réassurance. (Accord pro)

Une prise en charge et un soutien psychologique sont utiles et peuvent être proposés. (Accord pro)

En cas d'anxiété justifiant un traitement pharmacologique, on recommande la prescription d'un ISRS ou IRSNA, surtout si une dépression est associée et/ou la prescription ponctuelle d'un anxiolytique (benzodiazépine ou buspirone). (Accord pro)

La cyamémazine qui dispose d'une AMM pour l'anxiété est utile dans la MH. (Accord pro)

Les neuroleptiques atypiques (Olanzapine) sont une alternative thérapeutique intéressante surtout en cas de persévérations idéiques, de troubles du caractère ou du comportement associés. (Grade C)

► **Les troubles sexuels**

La diminution de la libido représente le symptôme le plus fréquent (63%) tandis que l'hypersexualité (5%) ou les comportements désinhibés (6%) sont plus rares (26) mais peuvent conduire à des actes violents.

Propositions de recommandations

Il ne faut pas hésiter à aborder l'existence des troubles sexuels, d'en déterminer les facteurs aggravants et leur retentissement familial. (Accord pro)

Une approche comportementale et psychosociale est utile en cas d'hypersexualité, en rétablissant des règles de comportement dans le cadre social du patient, et en cas de baisse de la libido, en proposant un soutien psychologique et/ou l'avis d'un sexologue. (Accord pro)

En cas de diminution de la libido, il faut rechercher une cause iatrogène (par exemple l'utilisation d'un ISRS). Une diminution de la dose ou le remplacement du traitement incriminé peut être alors proposé. (Accord pro)

En cas de troubles de l'érection, un traitement de l'impuissance peut être proposé et le recours à l'avis d'un endocrinologue peut être utile. (Accord pro)

En cas d'hypersexualité entraînant un inconfort, on suggère en première intention l'utilisation d'un neuroleptique, surtout si les troubles sexuels s'intègrent dans un tableau plus large de troubles du comportement. (Accord pro)

En cas d'échec du traitement de l'hypersexualité par les neuroleptiques, l'ajout ou le remplacement par un anti-androgène peut être proposé. (Grade C)

En cas d'hyper-sexualité impliquant un risque pour l'entourage, des mesures spécifiques doivent d'emblée être mises en place (avis psychiatrique, signalement, isolement...). (Accord pro)

► Les obsessions

Les obsessions se définissent par des pensées, des idées ou des images qui font irruption dans le psychisme de manière récurrente et persistante. Elles s'imposent et se répètent sans laisser l'esprit en repos, sont anxiogènes et les tentatives de neutralisation de celles-ci sont souvent inefficaces. La prévalence des obsessions est évaluée entre 10 et 52% (24). Il est possible mais plus rare de voir émerger des troubles obsessionnels compulsifs (TOC).

Propositions de recommandations

Il est important d'expliquer à l'entourage que les obsessions sont un symptôme de la maladie et sont le plus souvent associées à une tension et à une anxiété. (Accord pro)

Une prise en charge psychocomportementale est proposée en première intention en particulier chez les patients qui présentent une atteinte cognitive modérée. (Accord pro).

Si un traitement pharmacologique est nécessaire, il est recommandé de prescrire un ISRS en première intention. (Grade C)

En cas d'échec, il est proposé d'ajouter ou de remplacer un neuroleptique atypique de préférence (olanzapine ou risperidone). (Grade C)

► **L'impulsivité**

L'impulsivité est souvent mesurée dans la littérature sur la MH, en lien avec l'irritabilité et les comportements agressifs (40%) (26). Cependant, il est important de considérer l'impulsivité comme une absence de planification des tâches qui peut entraîner des comportements imprévisibles (actions diverses éventuellement inadaptées, souvent liés aux obsessions, voire des conduites impulsives autoagressives, des suicides).

Propositions de recommandations

Lorsque qu'il existe une impulsivité associée à une dépression ou des troubles du caractère, il existe un risque important de passage à l'acte auto ou hétéro agressif, justifiant la prescription d'un neuroleptique atypique. (Accord pro)

► **L'impatience ou akathisie**

L'akathisie se définit par l'impossibilité de rester en place et le besoin impérieux de bouger. Elle peut être un effet secondaire des neuroleptiques ou de la tétrabénazine et peut être prise à tort pour de l'agitation ou de l'anxiété. Sa fréquence dans la MH est difficile à évaluer.

Propositions de recommandations

Il faut rechercher en priorité une cause iatrogène (neuroleptique ou tétrabénazine). Une réduction de la posologie ou un changement de traitement peut alors être proposé, en particulier les neuroleptiques atypiques, moins pourvoyeurs d'akathisie que les neuroleptiques classiques. (Accord pro)

Des mesures hygiéno-diététiques comme la suppression des excitants sont recommandées. (Accord pro)

► **Hallucinations/idées délirantes**

Les hallucinations se définissent comme une perception (visuelle, auditive, sensorielle...) sans objet, à laquelle le sujet adhère et réagit comme si la perception venait de l'extérieur. Les idées délirantes sont des croyances erronées fondées sur des déductions incorrectes concernant la réalité extérieure, le contexte culturel et social auxquelles le patient adhère. Il s'agit de symptômes psychotiques,

rare dans la MH mais pouvant survenir dans 3% des cas environ (26).

Propositions de recommandations

Il est recommandé de prescrire un neuroleptique atypique (moins inducteur d'effets secondaires extrapyramidaux), particulièrement l'olanzapine ou la rispéridone. (Grade C)

En cas d'inefficacité des neuroleptiques atypiques, un neuroleptique typique peut être proposé. (Accord pro)

La clozapine pourra être proposée en seconde intention en cas de résistance aux traitements de première intention mais aussi en première intention dans le cas des formes akinétiques avec syndrome parkinsonien invalidant. (Accord pro)

Pour des patients non compliants, il est possible de recourir à des neuroleptiques injectables à libération prolongée. (Accord pro)

En cas d'échec des traitements pharmacologiques, l'indication de l'ECT peut être discutée avec les psychiatres. (Grade C)

Une prise en charge et un suivi psychiatrique sont particulièrement utiles en cas de troubles psychotiques survenant dans la MH pour aider à l'évaluation des symptômes et à l'adaptation thérapeutique. (Accord pro)

► L'agitation

L'agitation se définit comme une perturbation du comportement moteur, psychique et/ou relationnel. Elle peut être liée à une cause somatique (douleur ou inconfort chez un patient ne pouvant pas l'exprimer) ou une cause psychiatrique (anxiété, irritabilité, hallucinations/idées délirantes). Paulsen et al., en 2001, rapportent une prévalence de 67,3% (toutes étiologies confondues (25). Cependant, la prise en charge et le traitement de ce symptôme doit débiter par son bilan étiologique.

Propositions de recommandations

Devant un état d'agitation, on recommande en priorité la recherche d'un facteur déclenchant somatique (globe vésical, fécalome, douleur...) afin de le traiter, surtout dans les stades avancés de la maladie lorsqu'il existe des troubles de la communication. (Accord pro)

En cas d'agitation associée à un trouble anxieux, il est recommandé de prescrire ponctuellement une benzodiazépine. (Accord pro)

Il est recommandé, en cas d'agitation importante, de prescrire un neuroleptique, en privilégiant les neuroleptiques de seconde

génération et la voie injectable, si des troubles du comportement et du caractère sont associés. (Grade C)

4.3.4 Les troubles somatiques

► Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont fréquents dans la MH. Il peut s'agir d'insomnie (ou sommeil de mauvaise qualité), de somnolence diurne, de décalage de phase. Les causes peuvent être variées en particulier: dépression, anxiété, mouvements involontaires à l'endormissement ou survenant au cours du sommeil et provoquant des réveils.

Propositions de recommandations

Des règles hygiéno-diététiques simples comme le recours à des siestes courtes, l'arrêt des excitants après 16H, le lever à heure fixe, sont recommandées en première intention. (Accord pro)

Il faut rechercher et traiter une éventuelle cause sous-jacente: syndrome dépressif, anxiété, mouvements involontaires intenses dans les périodes de réveil (gênant l'endormissement) ou pendant le sommeil (provoquant des réveils). (Accord pro).

En cas d'inefficacité des règles hygiéno-diététiques, la prescription d'un hypnotique peut être proposée en privilégiant les doses les plus faibles et pendant une durée courte pour éviter un phénomène de dépendance. (Accord pro)

On peut aussi proposer, sur une durée plus longue qu'un hypnotique (car moins de phénomènes de dépendance) de faibles doses de miansérine ou d'amitriptyline. (Accord pro)

Il est proposé de prescrire un neuroleptique le soir si des troubles comportementaux ou un syndrome choréique sont associés. (Accord pro)

Chez certains patients la préparation magistrale de melatonine peut s'avérer utile. (Accord pro)

► Incontinence

Selon l'International Continence Society (ICS), l'incontinence urinaire se définit par toute perte involontaire d'urine dont se plaint le patient. Dans la MH, l'incontinence urinaire peut être liée à une détérioration des centres de contrôle du lobe frontal (contrôle volontaire des centres spinaux, effet inhibiteur), à l'origine d'une hyperactivité vésicale avec mictions impérieuses et/ou mictions inopinées (mictions brutales et complètes, sans prodrome)(27). Par ailleurs, il peut aussi

exister une incontinence fonctionnelle multifactorielle (progression des troubles du comportement, apathie, restriction de mobilité, maladresse pour le deshabillage, constipation, infection...). Tous les symptômes urologiques ne sont pas liés à la MH (pathologie prostatique, infectieuse...), une consultation urologique peut s'événer utile.

Propositions de recommandations

Devant une incontinence urinaire, une cause favorisante doit toujours être recherchée (infection urinaire, pathologie prostatique, en particulier chez l'homme de plus de 50 ans). (Accord pro)

Il est utile de rechercher la présence de mictions complètes inopinées diurnes (mictions brutales et complètes, sans prodrome) pour lesquelles la carbamazépine à la dose de 200mg peut être efficace (Grade C).

L'incontinence urinaire nocturne associée à des mictions inopinées diurnes peut aussi être améliorée par la carbamazépine à la dose de 200mg/j avec un effet dose (Grade C).

En cas d'hyperactivité vésicale avérée avec fuites sur impériosités, un traitement antimuscarinique peut être essayé. (Accord pro)

Les antimuscariniques les plus sélectifs (trospium, solifénacine) doivent être préférés aux moins sélectifs (oxybutine) tout en surveillant l'apparition d'éventuels effets secondaires en particulier un syndrome confusionnel. (Accord pro)

Si au bout de 15 jours le traitement contre l'incontinence ne s'est pas montré efficace, il doit être interrompu. (Accord pro)

En cas d'échec des mesures thérapeutiques simples, il est recommandé de réaliser si possible un bilan urodynamique pour orienter la prescription médicamenteuse et de consulter un urologue si besoin. (Accord pro)

Dans tous les cas, des règles simples d'hygiène sont recommandées: mictions avant toute sortie et à heures régulières (avec stimulation externe si le patient présente des troubles cognitifs). (Accord pro).

► **Pathologies dentaires/douleurs dentaires**

Les patients atteints de la maladie de Huntington sont à haut risque de pathologies stomatologiques. Il existe en effet des problèmes d'hygiène et une fragilisation de l'état bucco-dentaire en raison des troubles moteurs (troubles de coordination, mouvements choréiques, dyskinésies buccales), des problèmes de soins dentaires (y compris en raison des difficultés d'installation perturbant les examens et les traitements stomatologiques), la prise de médicaments agissant sur

la sécrétion salivaire, la fréquence des traumatismes dentaires, le bruxisme et un effet délétère possible de la mutation sur l'état dentaire

Propositions de recommandations

Il est indispensable de favoriser une bonne hygiène bucco-dentaire, en particulier l'utilisation de dentifrice riche en fluor et de matériels adaptés (brosses à dents électriques, bâtons dentaires) et l'éviction des aliments hautement cariogènes. (Accord pro)

Des soins comportant un détartrage par un dentiste doivent être réalisés au moins une fois par an. (Accord pro)

Des prothèses dentaires doivent être proposées autant que nécessaire. (Accord pro)

En raison des mouvements anormaux, il peut être nécessaire de prescrire une sédation par midazolam ou diazépam voire d'effectuer des soins sous anesthésie générale en milieu hospitalier. (Accord pro)

En cas de traumatismes bucco-linguaux récurrents par morsure, on peut proposer la prescription de protecteurs buccaux (gouttières). (Accord pro)

Les extractions dentaires sous anesthésie générale, partielles ou complètes ne doivent être envisagées comme mesure de traitement et de prévention secondaire qu'en cas de soins conservateurs impossibles à réaliser. Les soins conservateurs doivent toujours être discutés en priorité. (Accord pro)

► Troubles digestifs

Dans le cadre de l'évolution de la MH, on constate fréquemment la survenue de symptômes digestifs (diarrhées, constipation, vomissements). Ces symptômes, en particulier lorsqu'ils se manifestent sur un mode aigu, doivent toujours faire rechercher une cause digestive à traiter. En l'absence d'étiologie digestive retrouvée, et si les symptômes deviennent chroniques, ils peuvent être liés à la maladie de Huntington, en particulier :

- Constipation liée à la sédentarité, à une dysautonomie, à certains traitements pharmacologiques (neuroleptiques, antidépresseurs).
- Diarrhées ou alternance de diarrhées et de constipation souvent d'origine dysautonomique (après s'être assuré de l'absence de fécalome).

- Vomissements liés aux mouvements anormaux, aux troubles de la déglutition, à certains traitements pharmacologiques, à une possible gastroparésie.

Propositions de recommandations

Compte tenu de la fréquence des troubles digestifs dans la MH et de leur retentissement sur la qualité de vie des patients, il est recommandé de rechercher systématiquement ces symptômes afin d'en assurer une prise en charge efficace. (Accord pro)

Le bilan étiologique des troubles digestifs au cours de la MH est le même qu'en dehors de la maladie et doit faire appel aux spécialistes concernés (examen général et digestif, examens biologiques, radiologiques, échographie, fibroscopie, coloscopie...). (Accord pro)

Les traitements symptomatiques sont les mêmes qu'en dehors de la maladie. (Accord pro)

Les vomissements sont parfois réfractaires et doivent faire envisager (en dehors d'une étiologie particulière retrouvée), un fractionnement des repas, de revoir l'installation du patient pendant et au décours du repas, de réduire éventuellement les traitements antichoréiques, en particulier les neuroleptiques. (Accord pro)

En cas de diarrhées chroniques, il est nécessaire de réaliser un bilan étiologique comportant en particulier la recherche de maladie cœliaque. (Accord pro)

La recherche d'un fécalome doit être systématique en cas de constipation. (Accord pro)

Un fécalome peut aussi être responsable de diarrhées (« fausses diarrhées) et/ou de vomissements, ce qui explique que le traitement d'un fécalome ainsi qu'une prévention efficace de la constipation puisse parfois résoudre des épisodes récurrents de diarrhées et/ou de vomissements. (Accord pro)

► **Transpiration**

Les troubles de la transpiration ou hyperhidrose se définissent comme une sécrétion de sueur inappropriée par rapport aux besoins de thermorégulation du corps. Une transpiration excessive peut survenir à tous les stades de la MH, surtout à des stades avancés. Elle peut être associée à d'autres troubles d'origine dysautonomique.

Propositions de recommandations

En cas de transpiration excessive, il faut veiller à la bonne hydratation des patients, surveiller et ajuster l'équilibre hydro-électrolytique. (Accord pro).

► Douleur

Selon l'International Association for the Study of Pain, la douleur est définie comme une expression sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion réelle ou potentielle des tissus. Dans la maladie de Huntington, l'évaluation de la douleur est parfois difficile en raison des troubles de la communication, la plainte douloureuse pouvant alors s'exprimer par une aggravation des troubles du comportement ou des mouvements choréiques.

Propositions de recommandations

Toute modification du comportement ou exacerbation des mouvements anormaux doit faire rechercher une cause d'inconfort, en particulier de douleur. (Accord pro)

Le traitement de la douleur repose sur la recherche et le traitement de son étiologie associé si besoin à l'utilisation d'analgésiques selon les recommandations de l'OMS. (Accord pro)

► Perte de poids

La perte de poids (définie par une diminution d'au moins 5% du poids corporel) est souvent précoce dans la MH, parfois antérieure à l'apparition des autres symptômes. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cet amaigrissement ne sont pas complètement élucidés et l'une des hypothèses serait celle d'un trouble métabolique associé (28). Il est en effet fréquent de constater une perte de poids malgré des apports caloriques normaux voire augmentés. La perte de poids peut également être en lien avec une dépense énergétique importante engendrée par les mouvements anormaux, des troubles de la déglutition ou un syndrome dépressif avec réduction de l'appétit.

Propositions de recommandations

Devant une perte de poids, il est recommandé de prescrire des compléments alimentaires hypercaloriques et hyperprotidiques. (Accord pro)

L'évaluation par une diététicienne est souvent utile pour déterminer les apports et veiller à la variété des nutriments tout en tenant compte des habitudes alimentaires du patient et de ses goûts, afin de stimuler l'appétit. (Accord pro)

Les apports caloriques nécessaires au contrôle de la perte de poids peuvent parfois atteindre jusqu'à 5000 kcal/j, surtout à des stades avancés de la maladie. (Accord pro)

La perte de poids fait partie des symptômes qui peuvent faire discuter au cas par cas le recours à un dispositif de gastrostomie en cas de troubles de la déglutition sévères. Cette décision très délicate, doit s'inscrire dans la dynamique de vie du patient et être prise après une concertation pluri-professionnelle associant la famille, le médecin traitant, et le patient soit directement soit par ses directives anticipées soit par la personne de confiance. (Accord pro)

Il est conseillé que cette réflexion soit menée le plus en amont possible et les décisions prises formalisées en directives anticipées doivent être clairement consignées dans les courriers et dossiers médicaux. (Accord pro)

En cas d'indication à un traitement antidépresseur et/ou neuroleptique, l'instauration d'un traitement induisant une prise de poids doit être favorisée et un traitement accentuant la perte de poids doit être évitée (ces effets pouvant être variables d'un patient à l'autre). (Accord pro)

► **Hypersalivation**

L'hypersalivation (ou sialorrhée) est définie comme une sécrétion salivaire excessive. Elle peut être gênante chez les patients MH par le biais d'une incontinence salivaire (provoquée par une mauvaise occlusion buccale, un défaut de déglutition), et par le risque accru d'encombrement et de fausse route liée à un défaut de déglutition de la salive.

Propositions de recommandations

En l'absence de traitement spécifique à la MH, des mesures médicamenteuses utilisées dans d'autres maladies chroniques peuvent être envisagées pour réduire la sécrétion salivaire : la scopolamine percutanée, l'atropine per os (en collyre utilisé per os par exemple) ou d'autres médicaments avec un effet anticholinergique (amitriptyline) en se méfiant du risque iatrogène, en particulier syndrome confusionnel, constipation et rétention urinaire. (Accord pro)

Des injections de toxine botulique dans les glandes salivaires peuvent être envisagées, dans un cadre spécialisé (comme cela se pratique dans la MP ou la SLA) en cas d'inefficacité ou d'effets secondaires des traitements per os ou per cutanés. (Accord pro)

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

L'éducation thérapeutique comprend des activités (sensibilisation, information, apprentissage et accompagnement psychosocial) destinées à aider le patient, ses proches et les soignants à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, maintenir ou améliorer la qualité de vie et ainsi maintenir les ressources nécessaires pour gérer de façon optimale la vie du patient avec la maladie. La présentation objective de données médicales récentes peut permettre d'atténuer la connotation péjorative attachée à une histoire familiale douloureuse ou à la lecture d'informations obsolètes et de données indûment alarmistes disponibles sur Internet.

Le centre de référence et les centres de compétence ont une mission d'information sur les maladies rares prises en charge dans leurs centres, en partenariat avec les associations de malades.

4.5 Recours aux associations de patients

Un cadre associatif dédié est souvent utile, en particulier pour aider certains malades ou aidants à sortir de leur isolement. Les patients et leur famille doivent être informés de l'existence d'associations de patients par le centre de référence ou les centres de compétence et leurs coordonnées peuvent être transmises lors des consultations de diagnostic et/ou de premier contact (Annexe 3). Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants.

5 Suivi

5.1 Objectifs

Les principaux objectifs du suivi sont :

- D'adapter la prise en charge et le traitement à l'évolution de la maladie, l'aggravation et/ ou l'apparition de nouveaux symptômes.
- De dépister et traiter les complications liées aux traitements
- D'évaluer le retentissement psychologique, familial et socioprofessionnel de la maladie, et d'en limiter les conséquences négatives
- D'apporter une information pertinente, un conseil génétique, une prise en charge psychologique aux personnes à risque et/ou présymptomatiques.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée si possible par des médecins du centre de référence ou des centres de compétence, les coordonateurs de parcours de soins et les médecins traitants.

Dans le suivi, vont intervenir (liste non exhaustive):

- Des Médecins de plusieurs disciplines: (neurologues, généralistes, généticiens, psychiatres, médecins du travail, médecins de rééducation, médecins urgentistes...).
- Des professionnels paramédicaux: infirmiers, masseurs-kinésithérapeutes, psychologues, neuro-psychologues, psychomotriciens, orthophonistes, diététiciens, assistantes sociales, ergothérapeutes...
- Des professionnels de la maison départementale des Personnes Handicapées (MDPH), des CPAM.
- Des services d'accompagnement à domicile (SAMSAH, SAVS) et d'aide à la personne.

5.3 Rythme et contenu des consultations

Les consultations nécessaires dans le parcours de soin de la MH sont fonction de l'évolution de la maladie. D'une manière générale les patients atteints de MH sont suivis en consultation au centre de référence ou un des centres de compétence une à deux fois par an pour évaluation neurologique (score UHDRS (4,5)), neuro psychologique, psychiatrique et dépistage d'effets indésirables liés au traitement. Un bilan annuel ou bisannuel en hospitalisation brève (HDJ, HDS) est utile pour orienter la prise en charge. Le rythme des consultations doit être augmenté en cas de décompensation de la maladie.

5.4 Examens complémentaires

Les examens complémentaires sont fonction de l'évolution de la maladie, des co-morbidités et des traitements concomitants. Il est nécessaire, tout au long de l'évolution de la maladie, de rechercher une comorbidité expliquant l'aggravation du tableau clinique, chaque fois qu'on constate une dégradation rapide des possibilités motrices, cognitives, comportementales avant de l'imputer

à l'histoire naturelle de la maladie. La question d'une cause iatrogène doit aussi toujours être évoquée

Un bilan biologique standard de routine est recommandé annuellement. On prescrira un bilan biologique orienté par la clinique en cas d'aggravation brutale de la maladie ou de complication intercurrente (ionogramme plasmatique si fièvre, deshydratation, prélèvements infectieux, etc.).

Un scanner cérébral est nécessaire en cas d'aggravation brutale, de perte de connaissance ou de troubles de la vigilance (recherche en particulier d'un hématome sous dural plus fréquent dans cette population de patients).

La réalisation d'une IRM annuelle est justifiée dans le suivi de cohorte sous réserve de l'avis d'un neurologue expert de la MH.

5.5 Diagnostic prénatal ou préimplantatoire

Le diagnostic prénatal (DPN) consiste en la détection prédictive de l'anomalie moléculaire responsable de la maladie de Huntington. Il ne peut être pratiqué que lorsque l'anomalie confirmant le diagnostic a été clairement identifiée et que l'un des parents de l'enfant à naître est porteur. Il peut être proposé dans la MH si un couple ne souhaite pas donner naissance à un enfant porteur de la mutation qui développera donc un jour la maladie (la grossesse pourra être interrompue en cas de diagnostic défavorable). Son indication est posée selon les quatre principes d'autonomie du sujet, de son droit de savoir ou de ne pas savoir du respect de la confidentialité et dépendant de l'obtention d'un consentement volontaire et éclairé. La pratique du DPN est encadrée par le code de la santé publique (Art. L2213-1), et les lois de bioéthique (du 29 juillet 1994, revues en 2001). Il implique une prise en charge au sein d'une équipe pluridisciplinaire de diagnostic prénatal constituante ou affiliée à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal dont la composition et les modalités de fonctionnement sont définies par le code de la santé publique et notamment aux articles L2113-1, L2131-1, R2131-10 à R2131-12. L'interruption médicale de grossesse pourra être pratiquée, à toute époque, si deux médecins membres d'une équipe pluridisciplinaire, appartenant à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN), attestent, après que cette équipe ait rendu son avis consultatif, qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. Sur un plan pratique, ce diagnostic est réalisé de façon précoce, entre 11 et 13

semaines d'aménorrhée par une biopsie de trophoblaste (prélèvement de villosités choriales). La principale complication due à cette méthode est le risque de fausse couche (1%). Si le test génétique est défavorable, l'interruption médicale de grossesse sera pratiquée sous anesthésie générale dans les délais de l'interruption volontaire de grossesse (avant 14 semaines d'aménorrhée). Le diagnostic peut également être réalisé par prélèvement de liquide amniotique à partir de 15-16 SA avec un risque de fausse couche moindre (0,5%) mais une interruption de grossesse plus tardive en cas de diagnostic défavorable.

Alternativement, la loi (Art. L2131-4) autorise le diagnostic préimplantatoire (DPI) dans la maladie de Huntington pour un couple à risque de transmettre l'anomalie génétique à sa descendance (le gène de la MH doit avoir été identifié soit chez l'un des parents soit chez ses ascendants directs) sous couvert du consentement libre et éclairé des membres du couple soumis. Lorsque le DPS d'un membre du couple candidat à la procédure connaît son statut de porteur de la mutation, la technique consiste à rechercher l'anomalie génétique sur des embryons obtenus par fécondation in vitro. L'analyse est réalisée au stade 8 cellules soit 3 jours après la fécondation par prélèvement d'une à deux cellules sur lesquelles sera réalisée l'analyse moléculaire génétique. Seuls les embryons (en pratique 1 à 2) non porteurs de l'anomalie seront transférés dans l'utérus. 4 centres sont autorisés à pratiquer le DPI en France: Béclère - Necker, Strasbourg, Montpellier et Nantes. L'avantage du DPI est de ne pas confronter le couple à la décision d'interruption médicale de grossesse en cas de diagnostic défavorable, mais les chances de grossesse avec cette technique sont de 40% en 2 ans. Le DPI permet aussi un diagnostic alors que le statut du parent à risque n'a pas été déterminé ce qui permet de respecter son droit de ne pas savoir. Il s'agit donc d'une procédure alternative exceptionnelle de diagnostic prénatal par exclusion allélique.

Le diagnostic prénatal et le DPI, en l'absence de traitement curatif de la maladie, sont à ce jour les seules procédures qui permettent d'éviter sa transmission. Leur existence, doit être signalée et leurs modalités, doivent être transmises aux sujets concernés qui en émettraient le souhait à quelque moment de leur prise en charge diagnostique ou thérapeutique.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Bachoud-Lévi, Centre de référence sur la maladie de Huntington (CHU Henri Mondor, Créteil).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- D^r Katia Youssouf, neurologue, CHU Henri Mondor, Créteil
- D^r Perrine Charles, neurologue, CHU Pitié Salpêtrière, Paris
- D^r Gaëlle Désaméricq, pharmaco-épidémiologiste, CHU Henri Mondor, Créteil
- P^r Christophe Verny, neurologue, CH Angers
- D^r Clarisse Scherer-Gagou, neurologue, CH Angers

Groupe de travail multidisciplinaire

- P^r Jean-Philippe Azulay, neurologue, Marseille,
- D^r Patrick Calvas, généticien, Toulouse,
- D^r Philippe Chemouilli, médecin neurologue, Créteil,
- Mme Françoise Chorrain, association Huntington Avenir, Lyon
- D^r Valérie Duculombier-Hérent, psychiatre, Bordeaux,
- Mme Katy Dujardin, neuropsychologue, Lille
- D^r Cyril Goizet, neurologue généticien, Bordeaux,
- Mme Emilie Hernant, association Ding Ding Dong, Paris
- D^r Alain Ibagnez, médecin généraliste, Chatenay-Malabry,
- Mme Graca Morgado, infirmière, Créteil
- D^r Philippe Placais, médecin généraliste, Chemellier,
- D^r Brigitte Soudrie, médecine physique et rééducation, Hendaye,
- D^r Maria Mercedes Testard, neurologue, Berck
- P^r Christine Tranchant, neurologue, Strasbourg,

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Remerciements

Nous remercions Mme Nadine Saleh et Mme Audrey Olivier pour leur participation à la recherche bibliographique.

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

Centres de référence

- Centre de référence National pour la maladie de Huntington Coordination (Pr Bachoud-Lévi) : CHU Henri Mondor, 51 av du Mal de Lattre de Tassigny, 94010 **CRETEIL** cedex - Tél.: 01.49.81.37.93
- Centre de référence maladies Neurogénétiques (Pr Verny): CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 **ANGERS** cedex - Tél.: 02.41.35.46.13

Centres de compétence

- Service de Neurologie, CHU Nord, 80054 AMIENS- Tél.: 03 22 66 82 45
- Hôpital du Haut Lévêque Groupe Sud, avenue Magellan, 33604 PESSAC cedex - Tél.: 05 56 79 59 52
- Service de neurologie, Hôpital G Montpied, 58 rue Montalambert, BP 69, 63003 CLERMONT-FERRAND - Tél.: 0473752201
- Service de Neurologie, 3, rue du Faubourg Raines, 21033 DIJON cedex - Tél.: 03.80.29.30.89
- CHRU de Lille, Hôpital Roger Salengro, Avenue Emile Laine, 59037 LILLE cedex - Tél.: 03 20 44 67 52
- Service de Neurologie, Pierre Wertheimer, 59, bd Pinel, 69677 BRON cedex - Tél.: 04 72 35 73 51
- Service de Neurologie et pathologies du mouvement, Hôpital de la Timone, 264 rue Saint Pierre, 13385 MARSEILLE cedex - Tél.: 04.91.38.43.35
- Service de Neurologie, CHRU Gui de Chauliac, 80, av. A. Fliche, 34295 MONTPELLIER - Tél.: 04 67 33 60 29
- Service de Neurologie, 2 rue de la Milétrie, 86000 POITIERS - Tél.: 05 49 44 48 75
- Service de Neurologie, CHU Charles Nicolle, 76031 ROUEN - Tél.: 02 32 88 87 40
- Service de Neurologie, Hôpitaux universitaires, 1 Place de l'hôpital, 67091 STRASBOURG - Tél.: 03 88 11 66 62
- Service de Génétique Médicale, Hôpital Purpan, 330 avenue de Bretagne, TSA 40031, 31 059 TOULOUSE cedex 9- Tél.: 05.61.77.22.71
- Service de neurologie, Hôpital Bretonneau, CHRU, 37044 TOURS cedex 9- Tél.: 02.47.47.37.24

Association de patients et sites internet d'information

- Huntington France
40, rue du Château des Rentiers, 75013 PARIS - Tél.: 01 53 60 08 79
Site <http://huntington.fr/wp/>

- Huntington Avenir
5 rue Milton Freidman, ZI Montbertrand, 38230 CHARVIEU-CHAVAGNEUX
- Tél.: 04 78 32 02 85
Site <http://www.huntingtonavenir.net/>
- DingDingDong
23 Rue des Fêtes, 75019 PARIS - Tél.: 06 14 31 60 48
Site <http://dingdingdong.org/>
- Association de préfiguration à la FONDATION DENISE PICARD
Le Bourg, 63600 THIOLIERES - Tél.: 04 73 95 11 60
Site <http://www.fondation-denisepicard.org/>
- Association Huntington Mont Blanc
171 rue du Soldat Inclair, 74700 SALANCHES - Tél.: 06 36 52 10 85
Site <http://huntington-mont-blanc.e-monsite.com/>
- Huntington Bocage-Mauges-Choletais
Foyer de vie, 14 Route de Poitiers, 25290 MORTAGNE-SUR-SEVRE
- Association Solidarité Huntington
22 Rue Gustave, 34070 MONTPELLIER
- Association Arc En Ciel Pour Les Malades De Huntington
30 Route de Tartavisat, Le Clos de Tartavisat, 33650 MARTILLAC - Tél.: 06 13 04 27 19
Site www.arc-en-ciel-huntington.fr
- Association Ekiden
- Huntington Espoir Hauts de France
15 rue le Féron, 60200 COMPIEGNE - Tél.: 06 33 87 20 81
- Huntington Espoir Grand Est
5 rue de la chaumière, 21240 TALANT - Tél.: 03 80 55 57 48
- Sale Gène
Rivière-Basse, 46140 ALBAS
- Fédération Huntington Actions
7 Bis av Cromois, 21800 QUETIGNY
Site <http://www.huntington.asso.fr>
- Association KACHASHI
Maison des associations du 12ème, bal 122, 181, avenue daumesnil, 75012 PARIS
Site www.philippechehere.com/philippechehere.com/
- Informations sur la maladie de Huntington et forum de discussion, source Internet: <http://www.huntington-inforum.fr/>
- Actualités à propos de la recherche sur la maladie de Huntington, source Internet: <http://fr.hdbuzz.net/>
- Centre de référence National pour la maladie de Huntington, source Internet: <http://huntington.aphp.fr/>
- Informations générales, source Internet : <http://www.orphanet.net> (rubrique «Maladie de Huntington»)

Références bibliographiques

1. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell*. 26 mars 1993;72(6):971- 83.
2. Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol*. janv 2011;10(1):83- 98.
3. Almqvist EW, Elterman DS, MacLeod PM, Hayden MR. High incidence rate and absent family histories in one quarter of patients newly diagnosed with Huntington disease in British Columbia. *Clin Genet*. sept 2001;60(3):198- 205.
4. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov Disord*. mars 1996;11(2):136- 42.
5. Youssov K, Dolbeau G, Maison P, Boissé M-F, Cleret de Langavant L, Roos RAC, et al. Unified Huntington's disease rating scale for advanced patients: validation and follow-up study. *Mov Disord*. oct 2013;28(12):1717- 23.
6. Shoulson I. Huntington disease: Functional Capacities in patients treated with neuroleptic and antidepressant drugs. *Neurology*. 1 oct 1981;31(10):1333- 1333.
7. Squitieri F, Jankovic J. Huntington's disease: How intermediate are intermediate repeat lengths?: IAs in HD. *Movement Disorders*. déc 2012;27(14):1714- 7.
8. 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*. avr 2003;126(Pt 4):946- 55.
9. Burgunder J-M, Guttman M, Perlman S, Goodman N, van Kammen DP, Goodman L. An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Chorea in Huntington's Disease. *PLoS Curr* [Internet]. 11 oct 2011 [cité 26 nov 2013];3. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3166256/>
10. Louis ED, Lee P, Quinn L, Marder K. Dystonia in Huntington's disease: Prevalence and clinical characteristics. *Movement Disorders*. janv 1999;14(1):95- 101.
11. Louis ED, Anderson KE, Moskowitz C, Thorne DZ, Marder K. Dystonia-predominant adult-onset Huntington disease: association between motor phenotype and age of onset in adults. *Arch Neurol*. sept 2000;57(9):1326- 30.
12. Racette BA, Perlmutter JS. Levodopa responsive parkinsonism in an adult with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. oct 1998;65(4):577- 9.
13. Heemskerk A-W, Roos RAC. Dysphagia in Huntington's disease: a review. *Dysphagia*. mars 2011;26(1):62- 6.
14. Saft C, Lauter T, Kraus PH, Przuntek H, Andrich JE. Dose-dependent improvement of myoclonic hyperkinesia due to Valproic acid in eight Huntington's Disease patients: a case series. *BMC Neurol*. 2006;6.
15. Delval A, Krystkowiak P, Blatt J-L, Delliaux M, Destée A, Derambure P, et al. [Evolution of locomotion disorders in Huntington's disease]. *Neurophysiol Clin*. avr 2008;38(2):117- 25.
16. Bechtel N, Scahill RI, Rosas HD, Acharya T, van den Bogaard SJA, Jauffret C, et al. Tapping linked to function and structure in premanifest and symptomatic

- Huntington disease. *Neurology*. 14 déc 2010;75(24):2150- 60.
17. Ludlow CL, Connor NP, Bassich CJ. Speech timing in Parkinson's and Huntington's disease. *Brain Lang*. nov 1987;32(2):195- 214.
18. Teichmann M, Dupoux E, Kouider S, Brugières P, Boissé M-F, Baudic S, et al. The role of the striatum in rule application: the model of Huntington's disease at early stage. *Brain*. mai 2005;128(Pt 5):1155- 67.
19. Trinkler I, Cleret de Langavant L, Bachoud-Lévi A-C. Joint recognition-expression impairment of facial emotions in Huntington's disease despite intact understanding of feelings. *Cortex*. févr 2013;49(2):549- 58.
20. Naarding P, Kremer HP., Zitman F. Huntington's disease: a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomena. *European Psychiatry*. déc 2001;16(8):439- 45.
21. Paulsen JS, Hoth KF, Nehl C, Stierman L, The Huntington Study Group. Critical Periods of Suicide Risk in Huntington's Disease. *Am J Psychiatry*. 1 avr 2005;162(4):725- 31.
22. Hubers AAM, van Duijn E, Roos RAC, Craufurd D, Rickards H, Landwehrmeyer GB, et al. Suicidal ideation in a European Huntington's disease population. *J Affect Disord*. 2013;151(1):248- 58.
23. Lipe H, Schultz A, Bird TD. Risk factors for suicide in Huntingtons disease: a retrospective case controlled study. *Am J Med Genet*. 15 déc 1993;48(4):231- 3.
24. van Duijn MD E, Kingma MS M.phil. ,E.M., van der Mast MD Ph.D. ,R.C. Psychopathology in Verified Huntington's Disease Gene Carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1 sept 2007;19(4):441- 8.
25. Paulsen JS. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 sept 2001;71(3):310- 4.
26. Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. déc 2001;14(4):219- 26.
27. Cochen V, Degos JD, Bachoud-Lévi AC. Efficiency of carbamazepine in the treatment of micturitional disturbances in Huntington disease. *Neurology*. 26 déc 2000;55(12).
28. Aziz NA, van der Burg JMM, Landwehrmeyer GB, Brundin P, Stijnen T, EHDl Study Group, et al. Weight loss in Huntington disease increases with higher CAG repeat number. *Neurology*. 4 nov 2008;71(19):1506- 13.