

Prise en charge de la maladie de Huntington : du diagnostic aux essais thérapeutiques



Management of Huntington's disease: From diagnosis to therapeutic trials

C. Simonin

Service de neurologie et pathologie du mouvement, CHRU de Lille, UMR-S 1172, JPArc, centre de recherche Jean-Pierre-Aubert neurosciences et cancer, université de Lille, 2, avenue Oscar-Lambret, 59000 Lille, France

RÉSUMÉ

La maladie de Huntington reste une maladie dévastatrice pour les patients et leurs familles. Nous aborderons dans cette mise au point tous les aspects utiles pour optimiser sa prise en charge : son diagnostic, ses évaluations et traitements, les aides variées à envisager, enfin quelques notions sur les traitements au stade des essais cliniques.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

SUMMARY

Huntington's disease remains a devastating disease for patients and their families. Here we try to address all useful aspects to improve patient management: diagnosis, assessment and treatment, diverse assistances and finally some notions about treatments being tested in clinical trials.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

INTRODUCTION

La maladie de Huntington (MH) associe de manière variable des symptômes moteurs, cognitifs et comportementaux qui ont un retentissement majeur dans la vie quotidienne, familiale, professionnelle et sociale des patients. Elle peut survenir à tout âge mais touche le plus souvent des patients assez jeunes (en moyenne autour de quarante ans), professionnellement actifs, ayant des enfants encore dépendants. Le caractère transmissible de la maladie sur un mode autosomique dominant majore le drame vécu par les patients et par leur famille car ils connaissent souvent les effets néfastes de cette maladie qu'ils sont susceptibles de transmettre à leurs enfants.

Le gène de la maladie de Huntington a été découvert en 1993, permettant de confirmer le diagnostic devant des tableaux atypiques (les enquêtes généalogiques retrouvent parfois

des antécédents de « maladie de Parkinson » ou de « maladie d'Alzheimer » chez des parents), mais a surtout ouvert le champ au diagnostic présymptomatique et au diagnostic prénatal. L'amniocentèse en début de grossesse ou le diagnostic préimplantatoire lors d'une fécondation in vitro permettent d'éviter la transmission de la maladie lorsque les parents en ont fait le choix. Le suivi des personnes au stade présymptomatique de la maladie apporte des données précieuses pour la recherche mais permet aussi de proposer des essais thérapeutiques à un stade précoce.

Il conviendra d'analyser les symptômes et la gêne qu'ils occasionnent au quotidien, les plus visibles (en particulier mouvements anormaux) n'étant pas toujours les plus gênants pour le patient.

De manière générale, la prise en charge des patients s'est améliorée en quelques dizaines

MOTS CLÉS

Maladie de Huntington
Diagnostic
Évaluation multimodale
Aides
Essais thérapeutiques

KEYWORDS

*Huntington's disease
Diagnosis
Multimodal assessment
Assistance
Therapeutic trials*

Adresse e-mail :
clemence.simonin@chru-lille.fr

d'années. Elle est personnalisée par un suivi rapproché impliquant une équipe multidisciplinaire, et systématisée à l'aide de registres nationaux et internationaux permettant un suivi de cohorte. Les symptômes de la maladie et la réponse aux traitements sont aussi mieux connus. Un accompagnement social des patients et de leur famille est souvent indispensable, que ce soit sur le plan personnel ou professionnel. Il sera adapté à chaque étape de l'évolution de la maladie afin de les aider au mieux dans le choix des aides à mettre en place. Les structures d'accueil pour ces patients jeunes étant relativement peu nombreuses, le professionnel pourra entreprendre les démarches d'orientation vers ces établissements.

Concernant l'avenir, même si de nombreux essais sur des traitements « neuroprotecteurs » ont été négatifs jusqu'à présent, d'autres pistes thérapeutiques sont étudiées et des essais sont planifiés, y compris dans le domaine de la thérapie génique. Ces progrès ne concerneront peut-être pas les maladies actuelles, mais peuvent leur donner un espoir pour la prise en charge de leurs enfants.

Ces différents sujets seront successivement abordés dans cette mise au point : modalités du diagnostic, actualités sur la prise en charge médico-sociale, et nouvelles pistes thérapeutiques.

DIAGNOSTIC

Diagnostic « évident » chez un patient symptomatique

Le diagnostic de la maladie de Huntington est évident lorsqu'il associe à des degrés variables des signes moteurs (chorée, troubles de la marche, dysarthrie...), comportementaux (irritabilité, dépression parfois assez anciennes...), cognitifs (troubles attentionnels...), et généraux (amaigrissement), chez des patients ayant des antécédents familiaux de maladie de Huntington. Le diagnostic de certitude sera apporté par l'analyse génétique. Le temps d'annonce diagnostique doit être particulièrement soigné car les réactions des patients sont réellement imprévisibles, chez des patients parfois anosognosiques ; d'autres sont au contraire bien conscients de leurs symptômes, prévenus de la très forte probabilité du diagnostic, et malgré tout certains de ne pas être malades... L'annonce doit donc se faire en présence d'un proche dans la mesure du possible, avec l'aide d'un psychologue, et déboucher sur un suivi proposé rapidement, soit par le psychologue, soit par le neurologue (intérêt du bilan organisé dans le cadre d'un registre que nous développerons plus loin), avec éventuellement la possibilité de participer à un essai thérapeutique.

Cas atypique chez un patient symptomatique et diagnostics différentiels

Le diagnostic peut être moins certain a priori devant une symptomatologie partielle, par exemple des troubles comportementaux non spécifiques ou en l'absence d'antécédents familiaux. Si le tableau est compatible avec une maladie de Huntington, notamment par sa vitesse d'évolution, et en l'absence d'autres orientations diagnostiques évidentes, on pourra se contenter dans un premier temps de rechercher la mutation du gène *IT15*, en effet 99 % des tableaux évoquant cliniquement une MH sont une MH [1,2]. Après l'annonce diagnostique faite là encore avec beaucoup de précaution,

notamment lorsque la maladie n'était pas connue dans la famille, on proposera un bilan afin d'évaluer les différents symptômes et de proposer une prise en charge adaptée.

S'il n'y a pas de mutation sur le gène *IT15*, l'orientation diagnostique sera faite en fonction de la clinique : devant un tableau *Huntington-like*, on recherchera en priorité une mutation C9orf72, puis SCA17. Les autres maladies, pour la plupart génétiques, pouvant entraîner des tableaux approchants sont les atrophies spino-cérébelleuses autosomiques dominantes SCA 1 à 3, la maladie de Friedreich, les maladies à prions, certaines maladies mitochondriales, *Huntington's disease like 2* (HDL2), l'atrophie dentato-pallido-luysienne (DRPLA), la neuroacantocytose, les neuroferritinopathies [3].

Information à la parentèle

Depuis 2013, il existe une obligation d'information de la parentèle lors d'un diagnostic de maladie génétique, dont le patient peut se charger lui-même ou qu'il peut déléguer au médecin en restant anonyme (Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013). À défaut, la responsabilité civile du patient peut être engagée. L'application de ce texte fait toutefois encore débat et les règles de bonne pratique la concernant, rédigées par l'Agence de biomédecine et validées par la HAS, sont en cours de révision. Ce texte mentionne aussi le cas de figure du don de gamètes et la possibilité d'informer le cas échéant le centre d'assistance médicale à la procréation de l'anomalie génétique, afin d'informer ensuite les personnes nées du don. Avant de réaliser le prélèvement génétique, le caractère génétique de la maladie doit donc être expliqué et on doit identifier avec le patient les personnes à risque dans la famille et l'informer de l'obligation de leur faire part de leur risque si la MH est confirmée. En l'absence de traitement préventif, cela concerne en particulier les personnes pour lesquelles cette information peut avoir des conséquences en termes de conseil génétique et de prévention de la transmission du gène muté à la génération suivante (dépistage prénatal).

Personnes à risque

Les personnes à risque ont un membre de leur famille atteint par la maladie et sont, compte tenu du mode de transmission autosomique dominant, susceptibles d'être porteuses du gène muté. Ces personnes peuvent si elles le souhaitent avoir recours au diagnostic présymptomatique (DPS) encadré par la loi (Décret n° 2000-570 du 23 juin 2000) et respectant plusieurs principes : la démarche doit venir d'une personne autonome (majeure) et être volontaire (sans pression extérieure), la personne doit être complètement informée pour pouvoir faire un choix éclairé, le résultat est confidentiel et transmis oralement, la personne est libre de ne pas savoir et peut donc interrompre sa démarche à tout moment. La prise en charge est pluridisciplinaire (neurologue, généticien, psychologue) au sein d'une équipe agréée par l'Agence de biomédecine, dont le but est d'informer le patient et de lui permettre de gérer au mieux le résultat s'il va au bout de sa démarche. En effet, la certitude de son statut génétique va modifier les perspectives d'avenir de la personne et sa relation avec sa famille, quel que soit le résultat. Il convient donc d'aider la personne à anticiper différents cas de figure. L'ensemble de la démarche prend, en fonction des équipes, au minimum 4 à 6 mois jusqu'au résultat. Un suivi psychologique est ensuite proposé quelle que soit l'issue. Parfois le patient qui consulte pour un DPS est déjà

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3087063>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3087063>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)