



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE
DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique moléculaire*

Intitulé :

Etude clinique et analyse statistique de la maladie de Huntington dans l'Est Algérien

Présenté et soutenu par :

MECHERI Yasser

Le :23 /09/2021

Jury d'évaluation :

Président du jury : REZGOUNE-CHELLAT Djilila

(Professeur-UFM, Constantine I)

Encadreur : SATTA Dalila

(Professeur-UFM, Constantine I)

Examinatrice : BOUCHAAR-ZIADA Hadia

(MCB-UFM, Constantine I)

Année universitaire
2020- 2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

REMERCIEMENTS

Je remercie tout d'abord **ALLAH** le tout puissant de m'avoir donné la patience, la santé et la volonté pour réaliser ce mémoire.

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à ma Directrice de mémoire Madame SATTA Dalila Professeur en génétique Université des Frères Mentouri, Constantine I. Je la remercie de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé et considéré comme un fils pour elle.

Je tiens à remercier sincèrement les membres du jury, Madame CHELLAT Djalila Professeur à l'université Frères Mentouri Constantine, pour avoir accepté de présider le jury de ma soutenance ainsi que Madame ZIADA Hadia MCB à l'université Frères Mentouri Constantine qui m'a fait le grand honneur d'examiner ce travail.

Je tiens à remercier remercie également toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail particulièrement Madame SERRADJ Fatima MCA au CHU Benbadis et Dr. BOUMAARAF Adem Spécialiste en Neurologie.

Dédicace

A mes chers parents

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez, je ne saurais exprimer ma gratitude seulement par des mots.

Merci pour tous les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de me donner depuis ma naissance, merci pour le soutien et la confiance sans faille que vous m'avez fourni.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur

À mes chers et adorables frères et sœurs

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous gardes

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALS-FTD : Sclérose latérale amyotrophique-démence frontotemporale

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARNi : ARN Interférants

BDNF : Brain-derived neurotrophic factor

Cas9 : CRISPR-associated protein 9

CRISPR : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

DMTs : Disease modifying therapies

DRPLA : Atrophie Dentato-Rubro-Pallido-Luysienne

DPI : Diagnostic préimplantatoire

DPN : Diagnostic prénatal

FAN1 : Nucléase 1 associée à l'anémie de Fanconi

FDA : Food and Drug Administration

FIV : fécondation in vitro

GB : Ganglion de la Base

GWAS : genome-wide association study

HLD 2 : Huntington disease-like de type 2

HTT : Huntingtine

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

IT15 : Interesting Transcript 15

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LIG1 : Ligase 1

JHD : La maladie de Huntington juvénile

MH : Maladie de Huntington

MLH1 : MutL homolog 1

MSH3 : MutS homolog 3

MSN : Medium spiny neurons

MTMR10 : protéine 10 liée à la myotubularine

mHTT : Huntingtine mutante

NBIA : Neurodegeneration with brain iron accumulation

NFL : Protéine neurofilament légère

PCR : Polymerase Chain Reaction

PKAN : Neurodégénérescence associée à la pantothénate kinase

PRD : Domaine riche en proline

PMS1 : PMS1 Homolog 1

PMS2 : PMS1 Homolog 2

REST : Repressor element 1 transcription factor (

RRM2B : Ribonucléotide réductase M2 B

SCA17 : Spino Cerebellar Ataxia de type 17

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

TBP : Tata Box binding protein

TMS : Score moteur total

UHDRS: United Huntington's disease Rating Scale

UPS : Ubiquitine-proteasome system

URB5 : Ubiquitine-protéine ligase E3 à domaine HECT

VMAT2 : Vesicular monoamine transporter 2

LISTE DES FIGURES

Figure 01. Article de George Huntington ‘On chorea’	2
Figure 02. Evolution naturelle des signes cliniques de la maladie de Huntington	4
Figure 03. Mécanismes cellulaires pathogéniques de la maladie de Huntington	12
Figure 04. La position chromosomique du gène HTT humain	13
Figure 05. Prédicteurs de l’âge de début	15
Figure 05. Les cibles des thérapies en en développement	20
Figure 06. Arbre généalogique de La première famille	25
Figure 07. Arbre généalogique de La deuxième famille	27
Figure 08. Arbre généalogique de La troisième famille	30
Figure 09. La répartition des membres des familles étudiées selon le statut envers la maladie	31
Figure 10. La répartition des patients selon le sexe	32
Figure 11. La répartition des patients vivants selon l’âge au moment d’inclusion	33
Figure 12. La répartition des patients selon l’âge de début	33

SOMMAIRE

Remerciements

Dédicace

Liste d'abréviations

Liste des figures

Partie bibliographique

1. Introduction	1
2. Historique	2
3. Epidémiologie	3
4. Description clinique	4
4.1. Evolution naturelle de la maladie	4
4.1.1. Phase infra clinique de la MH pré-manifeste	4
4.1.2. Phase symptomatique de MH manifeste	5
4.2. Troubles moteurs	5
4.2.1. Chorée	5
4.2.2. Syndrome parkinsonien	5
4.2.3. Bradykinésie	5
4.2.4. Dystonie	5
4.2.5. Autres troubles moteurs	5
4.3. Troubles cognitifs	6
4.4. Troubles psychiatriques et comportementaux	6
4.5. Signes extra-neurologiques	6
4.6. Forme atypiques	6
4.6.1. La maladie de Huntington juvénile (JHD) ou variante de Westphal ou forme akinetique-rigide	6
4.6.2. Formes tardives	6
5. Diagnostic clinique et scores de progression	7
5.1. Diagnostic positif	7
5.2. Biomarqueurs	7
5.2.1. Biomarqueurs sanguins et du liquide céphalo-rachidien (LCR)	7

5.2.2. Imagerie cérébrale	7
5.2.2.1. Imagerie morphologique	7
5.2.2.2. Imagerie fonctionnelle	8
5.3. Diagnostic différentiel	8
6. Physiopathologie de la maladie	9
6.1. Fonction de la Huntingtine sauvage	9
6.2. Mécanismes induisant la perte neuronale	9
7. Anapathologie	12
8. Génétique moléculaire et mode de transmission héréditaire	12
8.1. Le gène	12
8.2. La variabilité clinique et les répétitions CAG	13
8.3. Les modificateurs génétiques	14
9. Diagnostic génétique	16
9.1. Diagnostic symptomatique	16
9.2. Diagnostic prédictif pré symptomatique	16
9.3. Diagnostic prénatal et préimplantatoire	17
9.3.1. Le parent transmetteur sait qu'il est porteur de la mutation	17
9.3.2. Le parent à risque ne veut pas connaître son statut génétique	17
10. Traitements et prise en charge	18
10.1. Prise en charge symptomatique	18
10.1.1. Traitement des signes moteurs	18
10.1.2. Traitement des signes psychiatriques	18
10.1.3. Traitement des signes cognitifs	18
10.2. Traitements en développement	19
10.2.1. Thérapies ciblant l'ARN	19
10.2.1.1. Les thérapies utilisant les oligonucléotides antisens (ASOs)	19
10.2.1.2. ARNs interférants (ARNi)	19
10.2.1.3. Aptamères d'acides nucléiques	20
10.2.2. Thérapies ciblant l'adn (modificateurs géniques)	20

Partie pratique

1. DEMARCHE METHODOLOGIQUE	21
1.1. Objectifs de l'étude	21
1.2. Type de l'étude	21

1.3. Patients et méthodes	21
1.4. Analyse des données	22
2. RESULTATS ET DISCUSSION	23
2.1. Aspects cliniques	23
2.1.1. La première famille	23
2.1.1.1. Cas index : III-11 M.A	23
2.1.1.2. Les autres membres de la famille atteints de la maladie.....	23
2.1.1.3. Les autres membres de la famille à risque d’être porteurs	25
2.1.2. La deuxième famille	25
2.1.2.1. Cas index : III-18 B.F	25
2.1.2.2. Les autres membres de la famille atteints par la maladie	27
2.1.2.3. Les autres membres de la famille à risque d’être porteurs	28
2.1.3. La troisième famille	28
2.1.3.1. Cas index : III-11 M.A	28
2.1.3.2. Les autres membres de la famille atteints de la maladie	28
2.1.3.3. Les autres membres de la famille à risque d’être porteurs	28
2.2. Résultats de l’enquête épidémiologique	30
2.2.1. La fréquence	30
2.2.2. Le sexe	31
2.2.3. L’âge des patients au moment de l’inclusion à l’étude	31
2.2.4. L’âge de début des signes moteur	32
2.2.5. L’évolution de la maladie	33
2.3. Les obstacles à l’étude	33
Conclusion et perspectives	35
Références bibliographiques	36
Annexes	
Résumés	

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION :

La maladie de Huntington (MH) est une maladie neurodégénérative rare qui se manifeste par des troubles moteurs, cognitifs, psychiatriques et/ou comportementaux. Il s'agit d'une maladie neurodégénérative d'étiologie génétique à transmission autosomique dominante. Cela signifie, entre autres, que chaque personne atteinte a l'un de ses parents atteint et qu'elle a un risque de 50% de transmettre la maladie lors de la conception (Albin and Tagle, 1995).

La MH est causée par une expansion anormale et instable de triplets CAG (multiplication d'une séquence répétée du trinuéclotide CAG (Cytosine – Adénine – Guanine)) dans le gène de la Huntingtine (HTT) situé en 4p16.3 (Macdonald, 1993). Cette expansion produit une longue séquence de la polyglutamine de la protéine HTT altérant ses fonctions et causant l'accumulation des fragments résultants de sa dégradation. La MH se manifeste surtout à l'âge adulte entre 30 et 50 ans en moyenne par des signes moteurs (surtout une chorée qui est des mouvements de danse bizarres) d'aggravation progressive, des troubles cognitifs et des troubles du comportement induisant une dépendance totale après 10 à 30 ans d'évolution. Aucun traitement de la MH n'est actuellement validé et la prise en charge est purement symptomatique visant à améliorer la qualité de vie et à diminuer les complications. La mort est causée principalement par les infections respiratoires et le suicide (Roos, 2010).

La MH représente un modèle d'étude très intéressant ayant un mode de transmission bien établi, une longue évolution au stade présymptomatique et une pathogénèse extensivement recherchée, ces caractéristiques ont permis l'établissement précoce de modèles animaux et le lancement de plusieurs essais cliniques ciblant les patients à des stades précliniques de la maladie la rendant une des pathologies génétiques potentiellement les plus curables.

Objectifs :

- L'objectif principal est de décrire les aspects génétiques, physiopathologiques, épidémiologiques, cliniques et les dernières avancées thérapeutiques de la MH ;
- Etudier les aspects cliniques de la maladie de Huntington dans le Service de Neurologie du CHU Benbadis et en décrire les caractéristiques ;
- Recruter et établir la généalogie de cas se présentant dans ce service ;
- Etablir la fréquence de la maladie de Huntington.

PARTIE

BIBLIOGRAPHIQUE

2. HISTORIQUE :

La première description de la MH est faite par George Huntington dans le '*Medical and Surgical Reporter*' de 1872, rapportant la description des cas trouvés en long island dans New York sur trois générations grâce aux efforts de son père et de son grand-père, la maladie était séparée des autres formes de chorée et une description précise a été établie de ses symptômes cardinaux, de son caractère héréditaire autosomique dominant et de son évolutivité progressive constante 'Once it begins it clings to the bitter end' (Huntington, 1872, 2003).

En 1883, Westphal a décrit des cas juvéniles de la MH regroupés sous le terme la variante de Westphal avec une prédominance d'hypokinésie et de rigidité. Après, plusieurs séries de malades ont apporté une description plus détaillée de la pathologie et un effort de 10 ans par le « Huntington's Disease Collaborative Research Group » a abouti en 1993 à une localisation du gène (Macdonald, 1993). Plusieurs modèles génétiques ont été rapidement développés pour comprendre la pathogénie de la maladie chez la drosophile (Krench and Littleton, 2013) et chez la souris (Hodgson *et al.*, 1999).

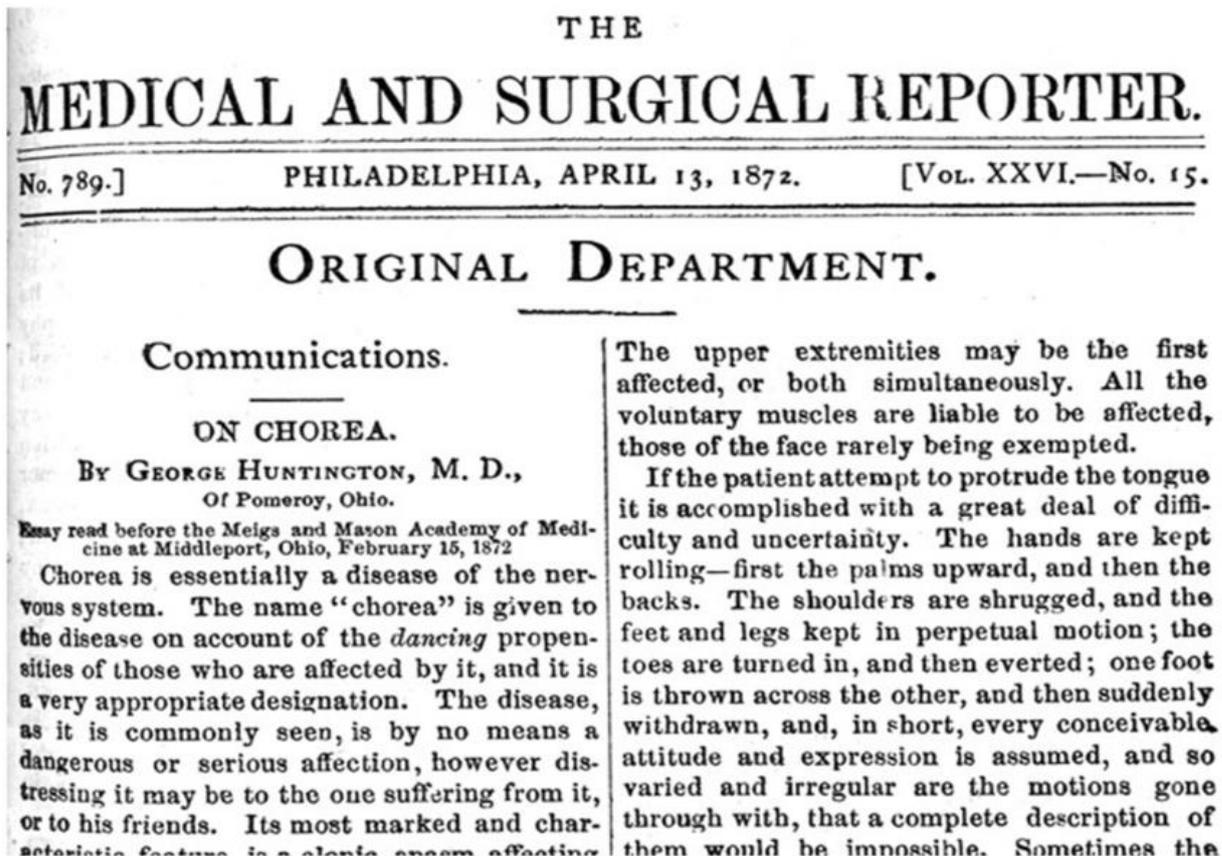


Figure 01 : Article de George Huntington 'On chorea' dans 'the Medical and Surgical Reporter' (Huntington, 1872).

3. ÉPIDEMIOLOGIE :

En Amérique du Nord, Folstein et al (Folstein *et al.*, 1987) ont rapporté une prévalence chez les Noirs de 6,37 pour 100 000 et chez les Blancs de 4,79 pour 100 000. De très faibles taux de prévalence chez les Noirs en Afrique du Sud (0,02 pour 100 000)) (Hayden, MacGregor and Beighton, 1980) peuvent être dus à une faible détermination des cas dans les communautés où les services de santé sont limités. Selon une méta-analyse de 2012, l'incidence est stable dans temps variant entre 0,11 et 0,80 pour 100 000 habitants en Europe, États-Unis, Australie, et entre 0,016 et 0,46 pour 100000 habitants en Asie (Pringsheim *et al.*, 2012). Une étude au Royaume-Uni publié en 2013 suggère que la prévalence est sous-estimée et qu'elle est réellement de 12.3/100,000 (Evans *et al.*, 2013). Il existe des foyers de forte prévalence de la maladie par isolement de communautés, l'exemple le plus connu est celui du Lac Maracaibo au Venezuela où la prévalence atteint le 700/100,000 habitants et où l'étude des familles a permis de localiser puis de caractériser le gène de la MH (Macdonald, 1993).

L'étude la plus récente en 2016 rapporte que la prévalence de la MH est très variable dans le monde avec une différence pouvant aller jusqu'à dix fois entre les régions géographiques (Rawlins *et al.*, 2016), la prévalence mondiale serait de 2,7 pour 100 000, les taux les plus bas étant observés dans les populations Asiatiques (Hong Kong, Japon, Corée du Sud et Taïwan) avec une prévalence de 0,42 pour 100 000 habitants, et les taux les plus élevés sont comptés parmi les populations à prédominance caucasienne, en Australie, en Europe occidentale et Amérique du Nord où la prévalence a augmenté au cours des dernières 50 années) avec une prévalence de 9,71 pour 100 000 habitants. Cette augmentation est due probablement à plusieurs causes ; la meilleure connaissance et la sensibilisation des médecins à la MH avec la disponibilité des tests génétiques, la diminution de la "honte" traditionnellement associée aux antécédents familiaux de la MH (Conneally, 1984), bien qu'une étude récente basée sur des données provenant du Royaume-Uni (Wexler *et al.*, 2016) suggère que l'incidence de la MH entre 1990 et 2010 est restée inchangée.

La prévalence est mal estimée au niveau des populations Arabes et du moyen Orient (Mahdy, 2015). Une étude au niveau de la région d'Assiout en Egypte entre 1988 et 1990 a retrouvé une prévalence de 21 pour 100000 (Kandil *et al.*, 1994), Scrimgeour a estimé une prévalence entre 3 et 4 pour 100000 habitants dans toute la région du moyen orient (Scrimgeour, 2009) et une estimation en 2019 dans la région de Mascate du Sultanat d'Oman a retrouvé une prévalence de 7,36 pour 100000 habitants (Squitieri *et al.*, 2020).

4. DESCRIPTION CLINIQUE :

Le début de la maladie se fait souvent entre 30 et 50 ans, le tableau clinique est fait d'une triade clinique typique associant des troubles moteurs, psychiatriques et cognitifs à des degrés variables et en un ordre d'apparition des symptômes et une évolutivité variables d'un individu à l'autre.

4.1. Evolution naturelle de la maladie :

Le développement de la maladie passe par deux grandes phases séparées par la manifestation de signes moteurs définitifs suggestifs de la MH et qui n'ont aucune autre explication plausible.

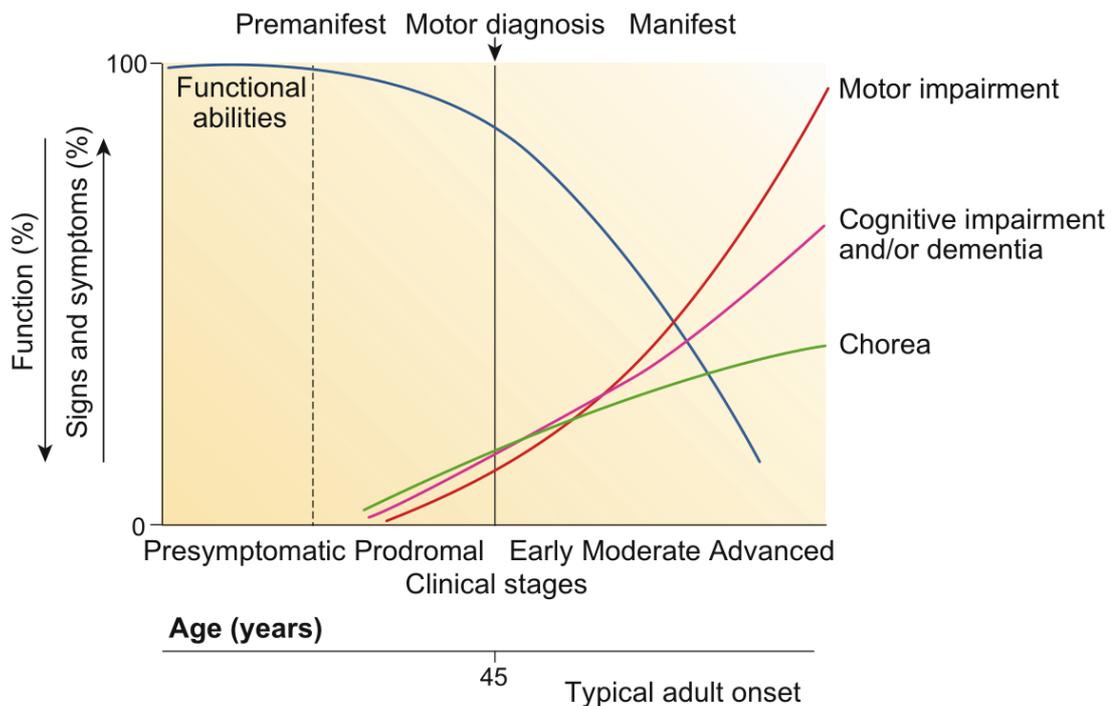


Figure 02. Evolution naturelle des signes cliniques de la maladie de Huntington. (Ross *et al.*, 2014).

4.1.1. Phase infra clinique de la MH pré-manifeste : Elle est subdivisée en 2 stades :

- **Stade présymptomatique :** Les patients porteurs de la mutation du gène de la MH et qui sont impossibles à distinguer des témoins.
- **Stade prodromale :** Des signes moteurs subtils et des symptômes psychiatriques ou cognitifs peuvent être présents environ 10 à 15 ans avant l'apparition de la maladie et progressivement

Etude clinique et analyse statistique de la maladie de Huntington dans l'Est Algérien sur de nombreuses années. Au cours de cette période, on observe un changement correspondant dans la neurobiologie et une perte de connectivité corticostriatale avec une atrophie striatale.

4.1.2. Phase symptomatique de MH manifeste : Elle est subdivisée selon la gravité des signes cliniques en stades précoce, modéré et évolué.

4.2. Troubles moteurs :

Peuvent être divisée en une phase hyperkinétique avec une chorée importante au début de la maladie, qui tend ensuite à se stabiliser (Dorsey *et al.*, 2013). La phase hypokinétique est caractérisée par une bradykinésie, une dystonie et des troubles de l'équilibre et de la marche, ces derniers sont liés à la durée de la maladie et la longueur de la répétition CAG à la différence de la chorée qui y est indépendante (Rosenblatt *et al.*, 2006).

4.2.1. Chorée : C'est le signe cardinal de la MH, il s'agit d'un mouvement involontaire fait d'une succession de mouvements spontanés excessifs, abrupts, imprévisibles et irréguliers (Barbeau *et al.*, 1981). Elle est souvent associée à une hypotonie aux territoires concernés et elle est aggravée par le stress, la fatigue, l'émotion ou l'hyperthermie. La chorée s'aggrave progressivement avec les années mais tend à se stabiliser et s'améliorer en fin d'évolution (Dorsey *et al.*, 2013).

4.2.2. Syndrome parkinsonien : Les tableaux cliniques sans chorée ont un syndrome parkinsonien akinéto-rigide sans tremblement et avec une dystonie importante, surtout dans les JHD.

4.2.3. Bradykinésie : Domine le tableau dans les formes évoluées, c'est un retard à l'initiation et l'exécution du mouvement.

4.2.4. Dystonie : Elle est dominante dans les formes précoces akinétorigides et chez certains adultes. C'est une attitude vicieuse d'une partie du corps due à une contraction musculaire involontaire soutenue souvent douloureuse et déformante. La dystonie s'aggrave progressivement avec le syndrome parkinsonien (Louis *et al.*, 2000).

4.2.5. Autres troubles moteurs :

- *Troubles de la marche :* Ils sont plurifactoriels causant des chutes fréquentes ;
- *Ataxie cérébelleuse ;*
- *Troubles oculomoteurs ;*
- *Crises épileptiques* dans les formes juvéniles (Ajitkumar and De Jesus, 2020);
- *Troubles de la déglutition et dysarthrie ;*

- *L'impersistence Motrice* : avec difficulté de maintenir le tonus musculaire ;

4.3. Troubles cognitifs :

D'apparition dans la phase prodromale, par une altération de la reconnaissance des émotions et des fonctions visuospatiales et exécutives (Papoutsis *et al.*, 2014).

- **Troubles des fonctions exécutives (démence sous corticale)** : Des troubles de la concentration, de l'attention et de la planification, une perte d'initiative et un déficit de la mémoire du travail.
- **Troubles mnésiques** : Les troubles de la mémoire épisodique avec des difficultés d'apprentissage.
- **Troubles de langage et la parole** : Apraxie bucco faciale (perte de la capacité à produire la parole et de contrôler les muscles).

4.4. Troubles psychiatriques et comportementaux :

Elles touchent deux tiers des patients au cours de l'évolution. L'apathie et l'irritabilité touchent la moitié des cas, les actes hétéroagressives sont fréquents et gênant, la dépression touche jusqu'à 41 % des patient, les manies et les hypomanies sont moins fréquentes (10 %), une psychose bien établie avec des hallucinations ou un automatisme mental peut toucher un quart des patients (Cummings, 1995).

4.5. Signes extra-neurologiques :

Une perte de poids importante voire une cachexie sont secondaires à un hypercatabolisme sous-jacent, une ostéoporose, une atrophie des muscles squelettiques, une insuffisance cardiaque qui survient chez 30 % des cas (Lanska *et al.*, 1988) et un dysfonctionnement endocrinien.

4.6. Formes atypiques :

4.6.1. La maladie de Huntington juvénile (JHD) ou variante de Westphal ou forme akinétique-rigide : Elle est définie par un âge d'apparition inférieur à 20 ans et survient généralement chez les personnes ayant hérité plus de 55 répétitions CAG (Andrew *et al.*, 1993). La rigidité, la bradykinésie et l'akinésie sont présentes dès le début avec moins de mouvements hyperkinétiques. Des crises épileptiques surviennent chez 30-50 % des patients et il peut y avoir des difficultés d'apprentissage et des problèmes de comportement à l'école (Andrew *et al.*, 1993).

4.6.2. Formes tardives : Sont définis par un début après l'âge de 60 ans, les signes cognitifs et psychiatriques sont moins marqués par rapport aux formes classiques cependant la chorée est de même fréquence et évolution. La transmission est surtout maternel (Myers *et al.*, 1985; Rh *et al.*, 1985).

5. DIAGNOSTIC CLINIQUE ET SCORES DE PROGRESSION :

5.1. Diagnostic positif :

Le diagnostic de la MH repose sur la présence d'antécédents familiaux confirmés ou un test génétique positif et l'apparition de troubles moteurs définis par le score de confiance diagnostique de score moteur total (TMS) de l'échelle unifiée d'évaluation de la MH (UHDRS). Ce score va de 0 (aucune anomalie motrice évocatrice de la MH) à 4 ($\geq 99\%$ à être causé par une MH), un score de 4 définit l'apparition de troubles moteurs de la MH manifestée (Ross *et al.*, 2014), Un tableau résumant les stades évolutifs de la maladie d'après Shoulson-Fahn est retrouvé dans **l'annexe 1** (Shoulson and Fahn, 1979).

5.2. Biomarqueurs :

5.2.1. Biomarqueurs sanguins et du liquide céphalo-rachidien (LCR) :

Le taux plasmatique de la protéine neurofilament légère (NFL) est corrélé avec la progression de l'atrophie cérébrale et des mesures motrices et cognitives et avec le temps, il est aussi fortement corrélé à la NFL dans le LCR (Byrne *et al.*, 2017) ce qui le rend un marqueur potentiel facile à obtenir. La mHTT dans le LCR est également associée aux performances cognitives et motrices (Wild *et al.*, 2015). Autres marqueurs du LCR sont aussi liés au stade de la maladie, comme la protéine tau et la NFL (Rodrigues *et al.*, 2016).

5.2.2. Imagerie cérébrale :

Son Intérêt actuellement est surtout dans le diagnostic différentiel, cependant les nouvelles techniques offrent la capacité de détecter la maladie à des stades précliniques.

5.2.2.1. Imagerie morphologique :

La perte de volume de la substance grise striatale (causant une atrophie marquée et précoce de striatum) et de la matière blanche autour du striatum au stade pré-manifeste qui devient généralisée au stade manifeste à toute la substance blanche, et dans un moindre degré la substance grise corticale (Tabrizi *et al.*, 2013). Des études plus récentes qui utilisent la tractographie de diffusion (qui permet de préciser les connexions de la substance blanche) ont montré une atteinte sélective des connexions cortico-striatales de la substance blanche au

Etude clinique et analyse statistique de la maladie de Huntington dans l'Est Algérien
stade pré-manifeste de la MH, devenant diffuse à toutes les connexions de la substance
blanche au stade manifeste (McColgan *et al.*, 2015).

5.2.2.2. Imagerie fonctionnelle :

La tomographie à émission de positons (TEP) ou monophotonique (TEMP) montrent un
hypométabolisme thalamique puis diffus au cortex cérébral avec l'évolution. La tomographie
par émission de positons utilisant un traceur de la phosphodiesterase 10A a permis de détecter
des changements dans la MH pré-manifeste jusqu'à 25 ans avant l'apparition des symptômes,
avant même que les changements de la substance grise et blanche ne se produisent [66].

5.3. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Environ 1 % des patients avec un tableau clinique de MH sont par la suite testés négatifs pour
la mutation du gène de la MH. Ces patients peuvent avoir différentes maladies génétiques qui
sont regroupées sous le nom de "phénotopies de la MH" (Wild *et al.*, 2008). S'il y a une
histoire familiale autosomique dominante nous évoquons au premier lieu la HDL2 et les
mutations du gène C9orf72. En absence de cas similaires une néo-mutation ou une pathologie
récessive sont à évoquer, un tableau résumant les principales maladies héréditaires donnant
une chorée est retrouvé dans l'**annexe II** (Youssov and Bachoud-Lévi AC, 2017; Ghosh and
Tabrizi, 2018).

6. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE :

6.1. Fonction de la Huntingtine sauvage :

La Huntingtine (HTT) est une protéine de 348 kDa avec plus de 3000 acides aminés composée de plusieurs unités de 50 acides aminés appelés répétitions HEAT (Htt, Elongation factor 3, the PR65/A subunit of protein phosphatase 2A, and the lipid kinase TOR) groupées en un superhélice avec un centre hydrophobe. La HTT est conservée entre les mammifères (Saudou and Humbert, 2016), et elle est exprimée dans le système nerveux central et périphérique, elle a plusieurs fonctions et participe dans la transcription des gènes, le développement embryonnaire, le transport axonal et vésiculaire, l'endocytose, et la production du *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) qui est un facteur de survie des neurones striataux. La HTT est aussi un facteur anti-apoptotique.

6.2. Mécanismes induisant la perte neuronale :

Le rôle de la huntingtine sauvage dans le développement de la MH découle de sa perte de fonctions et du rôle délétère de la HTT mutante (mHTT) avec la longue expansion de la polyglutamine polyQ (gain de fonction toxique et accumulation) (Saudou and Humbert, 2016). Les Medium spiny neurons (MSN) du striatum sont sélectivement vulnérables aux effets de la mHTT. La pathologie du striatum suit une évolution biphasique avec une perte initiale de MSNs de la voie indirecte conduisant à un phénotype hyperkinétique suivie par une perte des MSN de la voie directe et un phénotype hypokinétique (Plotkin and Surmeier, 2015). Les effets cytotoxiques de la mHTT touchent :

- **La diminution de la synthèse du BDNF et de son trafic axonal et vésiculaire :** La huntingtine normale interagit avec le facteur REST/NRSF pour réguler l'expression de gènes neuronaux, incluant le BDNF (Gauthier *et al.*, 2004).
- **Apoptose, caspases :** Le clivage de la mHTT va générer des fragments N-terminaux toxiques contenant l'expansion de la polyglutamine polyQ qui participe à la mort cellulaire par l'accumulation et l'activation d'autres caspases protéolytiques (Gafni and Ellerby, 2002).
- **Protéolyse et blocage du système ubiquitine-protéasome (UPS) :** Les inclusions neuronales caractéristiques de la MH sont formées de fragments accumulés de la mHTT et d'autres protéines à cause de l'altération de l'autophagie et de l'UPS (Jana, 2000).
- **Excitotoxicité et dysfonction mitochondrial et déficit énergétiques :** Suite à des altérations mitochondriales (comme la perturbation du métabolisme calcique et une augmentation des mutations de l'ADN mitochondrial), l'activation d'enzymes délétères (tels que les calpaïnes,

les caspases et les endonucléases), l'hyperactivité des récepteurs de glutamate avec une diminution des transporteurs de glutamate et de sa recapture (Benn *et al.*, 2007).

- **Trans-neuronal spread** : Il a été démontré que la mHTT se propageait aux neurones humains de type sauvage dans un modèle de souris HD (Pecho-Vrieseling *et al.*, 2014).
- **Inflammation** ; L'activation microgliale a été démontrée chez les patients atteints de MH dans le stade symptomatique ou présymptomatique de la maladie (Tai *et al.*, 2007).
- **Altération de l'endocytose, des fonctions synaptiques et du transport tubulaire** : Par des difficultés à constituer des vésicules à partir d'endosome (Li *et al.*, 2009). Les agrégats de mHTT peuvent aussi bloquer le transport tubulaire par leur grande taille (Li *et al.*, 2003).
- **Dérèglement de la transcription** : En activation ou suppression, ce dérèglement survient avant l'apparition des symptômes de la MH et affecte un grand nombre de facteurs transcriptionnels et de séquences cibles régulatrices de l'ADN (par exemple, la CREB-binding protein (CBP) (Steffan *et al.*, 2000)).
- **Instabilité somatique de la répétition CAG** : L'expansion de la répétition survient dans le striatum humain et pas dans les cellules germinales et elle est associée à un début plus précoce des signes cliniques (Swami *et al.*, 2009).

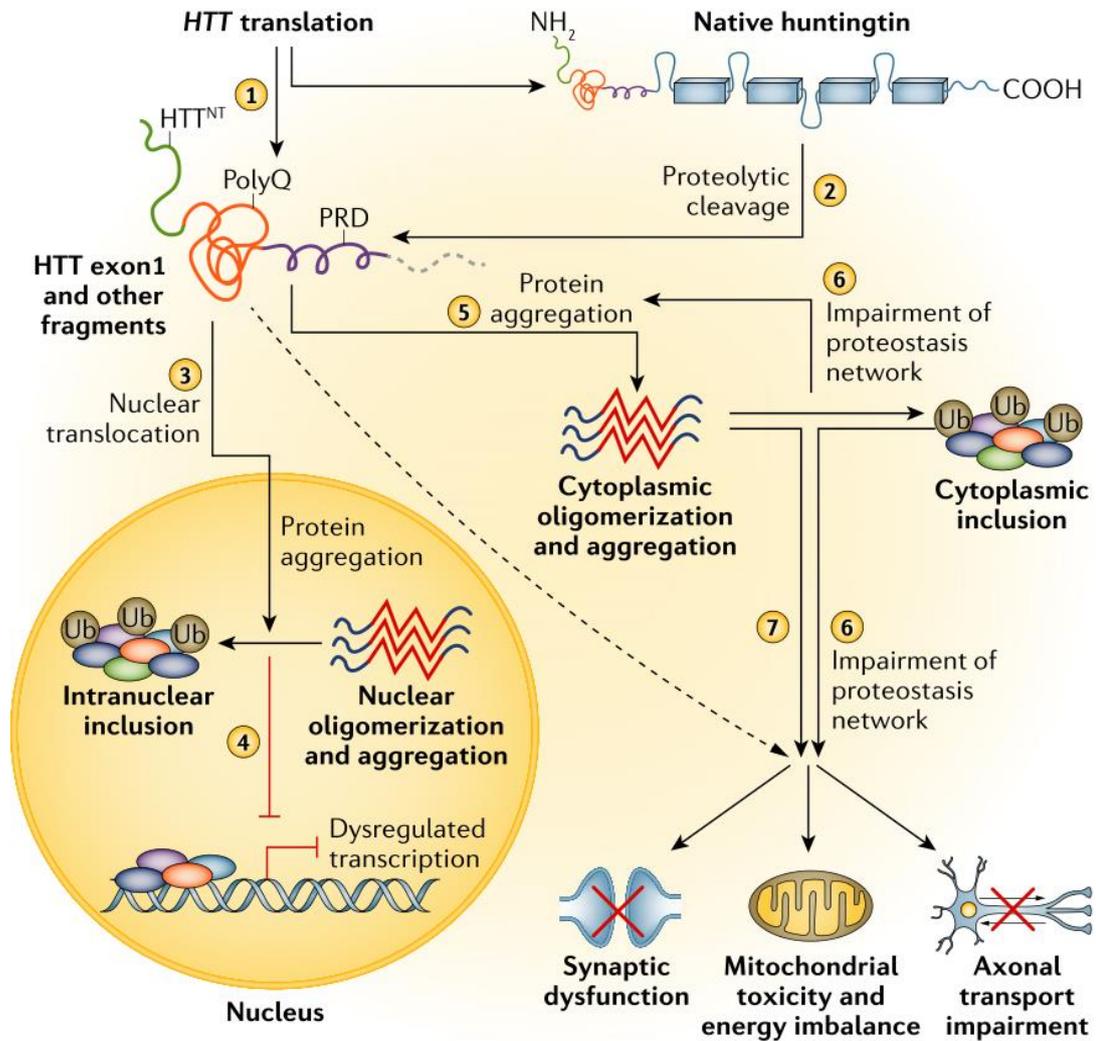


Figure 03. Mécanismes cellulaires pathogéniques de la maladie de Huntington (Bates *et al.*, 2015). [1] La HTT est traduite pour produire la protéine huntingtine complète ainsi qu'un fragment N-terminal de l'exon 1 du gène HTT (résultat d'un épissage aberrant). [2] La huntingtine sauvage est clivée par protéolyse pour générer des fragments protéiques qui [3] entrent dans le noyau [4] et y sont retenus conduisant à la formation d'inclusions qui provoquent une dérégulation transcriptionnelle. [5] Les fragments de huntingtine s'oligomérisent et s'agrègent dans le cytoplasme [6] ce qui entraîne également des altérations cellulaires globales. [7] Les formes aberrantes de la huntingtine entraînent un dysfonctionnement synaptique, une toxicité mitochondriale et une diminution du taux de transport axonal.

PRD : domaine riche en proline ; **Ub** : ubiquitine.

7. ANAPATHOLOGIE :

Les changements dans la morphologie du cerveau sont principalement dégénératifs et atrophiques touchant le noyau caudé et le putamen au premier lieu mais aussi le globus pallidus et le noyau accumbens induisant à un stade évolué une diminution du poids des cerveaux de 10 à 20 % par rapport aux témoins appariés par l'âge (Vonsattel and DiFiglia, 1998). Un système de classification de la pathologie de la MH a été développé qui se compose de cinq grades :

- **Grade 0** : preuve clinique de la MH mais aucune anomalie microscopique ;
- **Grade 1** : présence d'anomalies microscopiques modérées (astrocytose fibrillaire) ;
- **Grade 2** : changements macroscopiques dans le caudate et le putamen ;
- **Grade 3** : segment latéral du globus pallidus présentant une astrocytose fibrillaire ;
- **Grade 4** : rétrécissement du caudate de couleur brun-jaune, corne antérieure du ventricule latéral élargie et noyau accumbens petit (Vonsattel *et al.*, 1985).

8. GENETIQUE MOLECULAIRE ET MODE DE TRANSMISSION HEREDITAIRE :

8.1. Le gène :

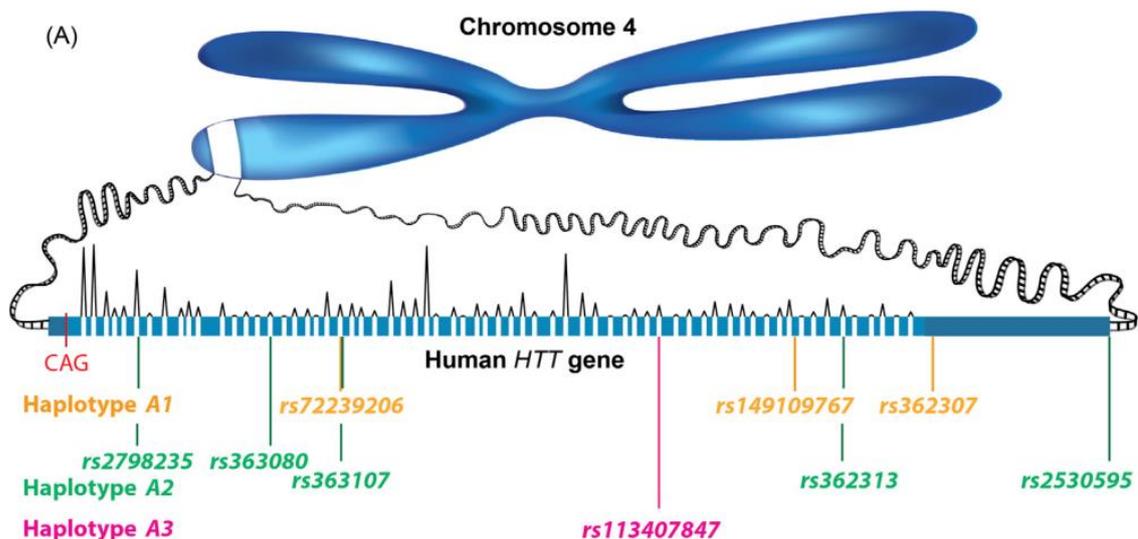


Figure 04. La position chromosomique du gène *HTT* humain (Dégion, 2017).

Le gène de la MH, appelé gène HTT a été identifié en 1993 (Macdonald, 1993). Il est localisé sur le 4p16.3 dans sa partie N-terminale, le gène contient 67 exons et s'étend sur 170 kb d'ADN (Acide Désoxyribonucléique) (Baxendale *et al.*, 1995). La mutation pathologique est une expansion instable de répétitions du trinuécléotide CAG dans le premier exon du gène dit 'IT 15' (pour 'Interesting Transcript 15') (Macdonald, 1993), la MH fait donc partie de la famille des Maladies à polyglutamines et à répétitions de triplets qui partagent plusieurs particularités : un début à l'âge adulte, le phénomène d'anticipation, la présence de néomutations à partir d'un allèle intermédiaire et la formation d'inclusions intranucléaires dans les cerveaux des patients atteints (Youssov and Bachoud-Lévi AC, 2017).

La transmission est autosomique dominante avec un risque de 50 % pour la descendance. La transmission paternelle donne une instabilité méiotique de la répétition avec une tendance à l'expansion et un début plus précoce avec les générations (phénomène d'anticipation). A l'inverse la transmission maternelle donne moins d'expansion et un début plus tardif entre 50 et 70 ans (Ranen *et al.*, 1995). Cependant, 6 à 8 % des patients nouvellement diagnostiqués n'ont pas d'antécédents familiaux (Siesling *et al.*, 2000) et sont considérés comme des cas sporadiques causés par des mutations de novo pouvant provenir d'allèles de longueur intermédiaire.

8.2. La variabilité clinique et les répétitions CAG :

L'âge de début des signes moteurs est liée dans 56% des cas au nombre de répétitions CAG (Gusella, MacDonald and Lee, 2014) avec une corrélation inverse (plus la répétitions est longue plus l'âge de début est précoce). On décrit alors selon le nombre de répétitions CAG plusieurs types d'allèles :

- **Entre 6 et 26 répétitions :** Allèles normaux du gène HTT avec une moyenne de répétitions à 18 qui est plus importante dans les populations à forte prévalence (Bates, Tabrizi and Jones, 2014).
- **Entre 27 et 35 répétitions :** Allèles intermédiaires, le gène a une tendance à augmenter de taille dans la génération suivante donnant une descendance qui peut être porteuse de 36 répétitions ou plus, ce risque est de 21% pour ceux avec 35 répétitions CAG (Semaka *et al.*, 2013). Les porteurs de ces allèles ont été longuement considérés épargnés mais un phénotype comportemental a été identifié dans ce groupe (Killoran *et al.*, 2013).
- **Entre 36 et 39 répétitions :** La pénétrance est incomplète (Quarrell *et al.*, 2007).

- **Entre 40 et plus de 100 répétitions :** Allèles pathologiques de pénétrance complète avec l'âge avec un pic à 40 (Zühlke *et al.*, 1993; Tabrizi *et al.*, 2013; Chao, Hu and Pringsheim, 2017). Les expansions supérieures à 55 répétitions sont rares et sont responsables des formes juvéniles (JHD) qui ont une transmission paternelle dans plus de 90 % des cas.

Les patients dans la phase pré-symptomatique ont fréquemment des signes moteurs discrets ainsi que des signes cognitifs et psychiatriques, ces derniers ont une faible corrélation avec le nombre de répétitions CAG à la différence des signes moteurs (Tabrizi *et al.*, 2013). La durée globale de l'évolution de la maladie allant du diagnostic (signes cliniques) et jusqu'au décès du patient est indépendante de nombre des répétitions CAG.

8.3. Les modificateurs génétiques :

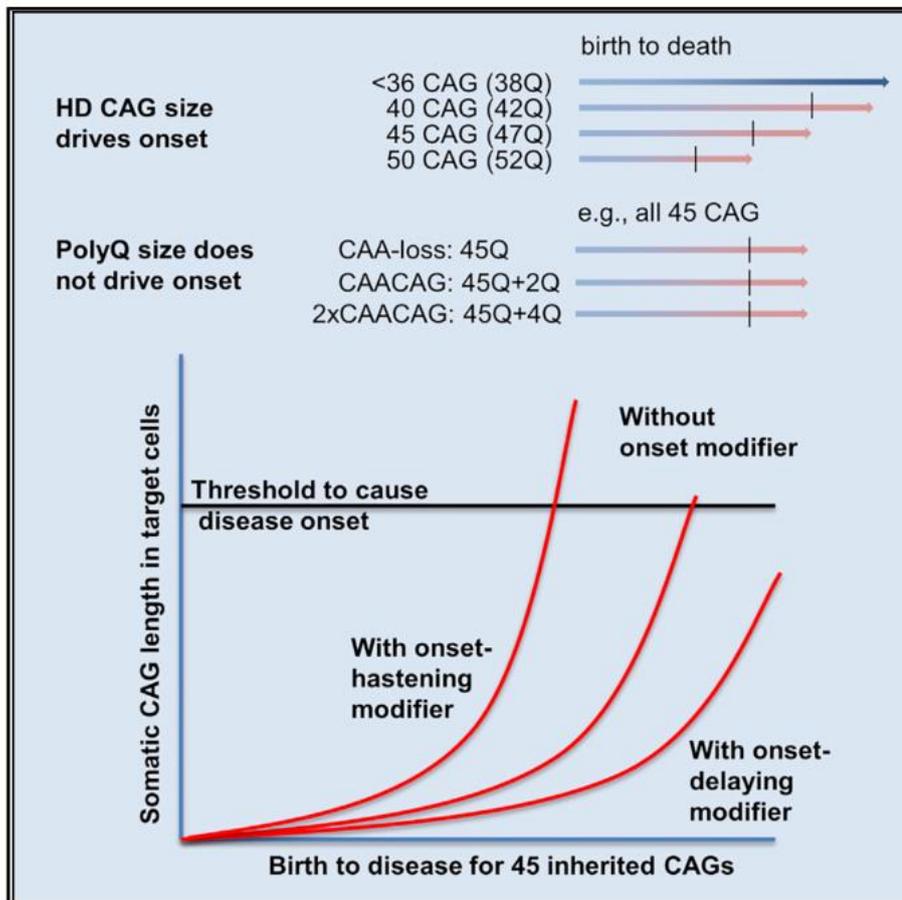


Figure 05. Prédictors de l'âge de début (Lee *et al.*, 2019) : pour un même nombre de répétitions CAG (par exemple 45), l'âge de début varie selon les modificateurs génétiques.

L'influence pathogène des répétitions CAG dans la MH se produit au niveau de la protéine, les prédictions pratiques actuelles sur l'âge de début de la maladie sont basées sur la longueur de la chaîne d'acides aminés (c'est-à-dire la polyglutamine) et ne tiennent pas

Etude clinique et analyse statistique de la maladie de Huntington dans l'Est Algérien compte de la séquence d'ADN. Les études d'association pangénomique (GWAS) sur la MH ont identifié plusieurs gènes impliqués dans la réparation de l'ADN qui sont associés à une modification de l'âge d'apparition des signes moteurs. Deux gènes sur le chromosome 15 sont considérés avec la plus grande association, FAN1 (endonucléase associée à l'anémie de Fanconi FANCD1/FANCD2) et MTMR10 (protéine 10 liée à la myotubularine) (Lee *et al.*, 2015). Sur le chromosome 8, des associations significatives ont également été observées avec RRM2B (une sous-unité de la ribonucléotide réductase M2 B inductible par la protéine p53) et URB5 (une ubiquitine-protéine ligase E3 à domaine HECT). Aussi il a été noté l'effet des voies génétiques impliquées dans la réparation de l'ADN, la fission mitochondriale et l'activité oxydoréductase (Lee *et al.*, 2015). Les études récentes ont trouvé des facteurs modificateurs de l'expression de la MH qui modifient la séquence codant les glutamines mais n'influencent pas la longueur de la polyglutamine expliquant ainsi la différence de l'âge de début entre des patients ayant la même taille de la polyglutamine (Wright *et al.*, 2020).

D'autres recherches sur les modificateurs de l'âge d'apparition de la maladie de Huntington ont permis d'identifier des variants précipitant ou retardant la maladie dans six gènes de réparation de l'ADN : la FAN1, la ligase LIG1 et les gènes de réparation des mésappariements (MLH1 (chromosome 3), MSH3 (un changement Pro67Ala dans le gène localisé sur le chromosome 5) (Moss *et al.*, 2017), PMS1, PMS2) (Lee *et al.*, 2015, 2019). Les études antérieures sur la souris ont montré que l'inactivation de certains gènes de réparation des mésappariements d'ADN (Msh2, Msh3, Mlh1, Mlh3) élimine l'instabilité somatique de la répétition CAG chez les souris HTT CAG Knock-in) (Lee *et al.*, 2017)

Les résultats de trois études génétiques indépendantes sur la maladie de Huntington (Ciosi *et al.*, 2019; Lee *et al.*, 2019; Wright *et al.*, 2019) montrent que les variants CAA codant pour la glutamine qui interrompent les chaînes répétitives CAG de l'ADN à la fin de la répétition, mais ne modifiant pas la longueur ni l'homogénéité de la polyglutamine, sont associés à des différences substantielles dans l'âge d'apparition de la maladie de Huntington chez les porteurs. Un variant qui entraîne la perte de l'interruption de la CAA est associé à un début précoce de la maladie, un tiers des personnes porteuses d'allèles à pénétrance réduite (c'est-à-dire CAG 36-39) et qui sont cliniquement manifestes sont porteurs de ce variant (Wright *et al.*, 2020). L'instabilité des répétitions somatiques, modifiée par l'interruption des segments CAG, est la cause la plus probable de cet effet (Bettencourt *et al.*, 2016).

9. DIAGNOSTIC GENETIQUE :

Le diagnostic moléculaire permet de poser le diagnostic de certitude de la MH. La *polymerase chain reaction* (PCR) est utilisée pour déterminer la taille de l'expansion de triplet CAG sur l'allèle pathologique et de la comparer avec le nombre de répétition sur l'allèle normal. Avant la réalisation du test génétique, une information détaillée sur la maladie et les implications d'un test positif surtout sur les personnes pré-symptomatiques est obligatoire ainsi que la signature d'un consentement éclairé et l'information de la parentèle. L'annonce des résultats doit être faite face à face en présence du patient et de sa famille (Craufurd *et al.*, 2015). Les implications d'un test positif touchent les enfants, frères et sœurs du cas index qui ont 50 % de chances d'avoir hérité la mutation, aussi un test positif ne peut pas prédire l'âge de révélation de la maladie ni sa sévérité ou sa durée d'évolution.

Il y a 3 situations possibles selon l'état clinique du sujet candidat au test :

9.1. Diagnostic symptomatique :

La biologie moléculaire permet de confirmer le diagnostic chez un patient se présentant avec un tableau clinique typique. Cependant 6-8 % de patients se présentent comme des cas sporadiques sans aucune histoire familiale, cette situation peut être due à des néo-mutations à partir des expansions de triplets intermédiaires, le phénomène d'anticipation, le décès précoce ou un défaut de diagnostic chez le parent atteint (Almqvist *et al.*, 2001).

9.2. Diagnostic prédictif pré-symptomatique :

Dans le cadre de l'enquête autour d'un cas index, les apparentés à risque peuvent bénéficier d'un diagnostic pré-symptomatique à leurs demandes (décision individuelle) pour connaître leurs statuts génétiques. Il n'est pas légal d'effectuer des tests prédictifs chez des enfants de moins de 18 ans car ils ne peuvent pas donner un consentement éclairé, et aucun parent ne peut consentir en leur nom vu leur droit de ne pas savoir leur statut génétique à l'âge adulte. Le protocole du diagnostic prédictif suivant les recommandations internationales est de commencer par une visite de conseil génétique expliquant les enjeux de la révélation de ce statut en absence d'un traitement curatif ou préventif et visant à avoir une décision informée, cette visite est suivie après un délai du temps de réflexion par un examen neurologique confirmant l'état asymptomatique, et puis par une évaluation psychologique du risque suicidaire devant une éventuelle positivité du test génétique. Une visite d'évaluation après les résultats du test est aussi nécessaire (MacLeod *et al.*, 2013). Certaines situations sont

Etude clinique et analyse statistique de la maladie de Huntington dans l'Est Algérien
problématiques par exemple si le petit-enfant d'une personne atteinte veut subir un test prédictif, alors que son propre parent ne le souhaite pas, ainsi la positivité du test de petit-enfant signifie par nécessité la positivité chez son parent.

9.3. Diagnostic prénatal et préimplantatoire :

Chez un couple présentant un risque de transmission de la MH, le diagnostic génétique dans une démarche de diagnostic prénatal (DPN) si la grossesse a déjà débuté (soit par amniocentèse, à la 14ème semaine d'aménorrhée (SA), ou par une biopsie de villosités choriales, entre la 8ème et la 12ème SA), ou dans une démarche de diagnostic préimplantatoire (DPI) par fécondation in vitro (FIV) si la grossesse est programmée, dans ce dernier cas il y a l'option de choisir de ne pas savoir son statut génétique pour le parent potentiellement porteur du gène pathologique (Van Rij *et al.*, 2012).

Deux situations sont possibles :

9.3.1. Le parent transmetteur sait qu'il est porteur de la mutation :

Un test prénatal peut être effectué par recherche de l'expansion des triplets et les parents selon la réglementation peuvent choisir une interruption volontaire de grossesse en cas de diagnostic de positif.

9.3.2. Le parent à risque ne veut pas connaître son statut génétique :

On fait recours à un DPI par « exclusion allélique » par une étude familiale de la région HTT afin de déterminer l'origine du chromosome 4 des embryons à implanter (afin de déterminer les personnes qui ont hérité un chromosome 4 du grand-parent atteint de MH) (Van Rij *et al.*, 2012).

10. TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE :

10.1. Prise en charge symptomatique :

La prise en charge est multidisciplinaire impliquant des médecins, des infirmières, des physiothérapeutes, des orthophonistes et des diététiciens. L'évolution de la maladie est longue et non linéaire, elle impose un suivi attentif, une veille à préserver le réseau social et familial et un support limitant l'épuisement des aidants. Le niveau de preuve est faible pour la majorité des traitements et repose surtout sur l'avis des experts.

10.1.1. Traitement des signes moteurs :

Deux inhibiteurs de la VMAT2 (Vesicular monoamine transporter 2) Tétrabenazine et Deutétrabenazine sont approuvés par la FDA pour traiter la chorée dans la MH, leur action est basée sur la déplétion de la dopamine dans les terminaisons nerveuses, Ils sont contre indiqués en cas de dépression et en association avec des inhibiteurs du cytochrome P450 2D6 (comme la fluoxétine et la paroxétine) sous risque de leur accumulation (Guay, 2010). Les autres médicaments sont prescrits hors AMM (autorisation de mise sur le marché) : Les neuroleptiques de deuxième génération sont utiles pour la chorée et les troubles psychiatriques. Les neuroleptiques classiques comme halopéridol et sulpiride sont aussi efficaces mais ont plus d'effets indésirables. La rééducation fonctionnelle est essentielle dans la gestion des troubles de l'équilibre et de la marche.

10.1.2. Traitement des signes psychiatriques :

La dépression, l'anxiété, les troubles obsessionnels compulsifs sont traités par des méthodes non pharmacologiques telles que la thérapie cognitivo-comportementale et par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). La mirtazapine, un antidépresseur sédatif, est utile pour l'insomnie. Les neuroleptiques sont utiles pour traiter la psychose.

10.1.3. Traitement des signes cognitifs :

Pas de traitements approuvés (Killoran and Biglan, 2014)

10.2. Traitements en développement :

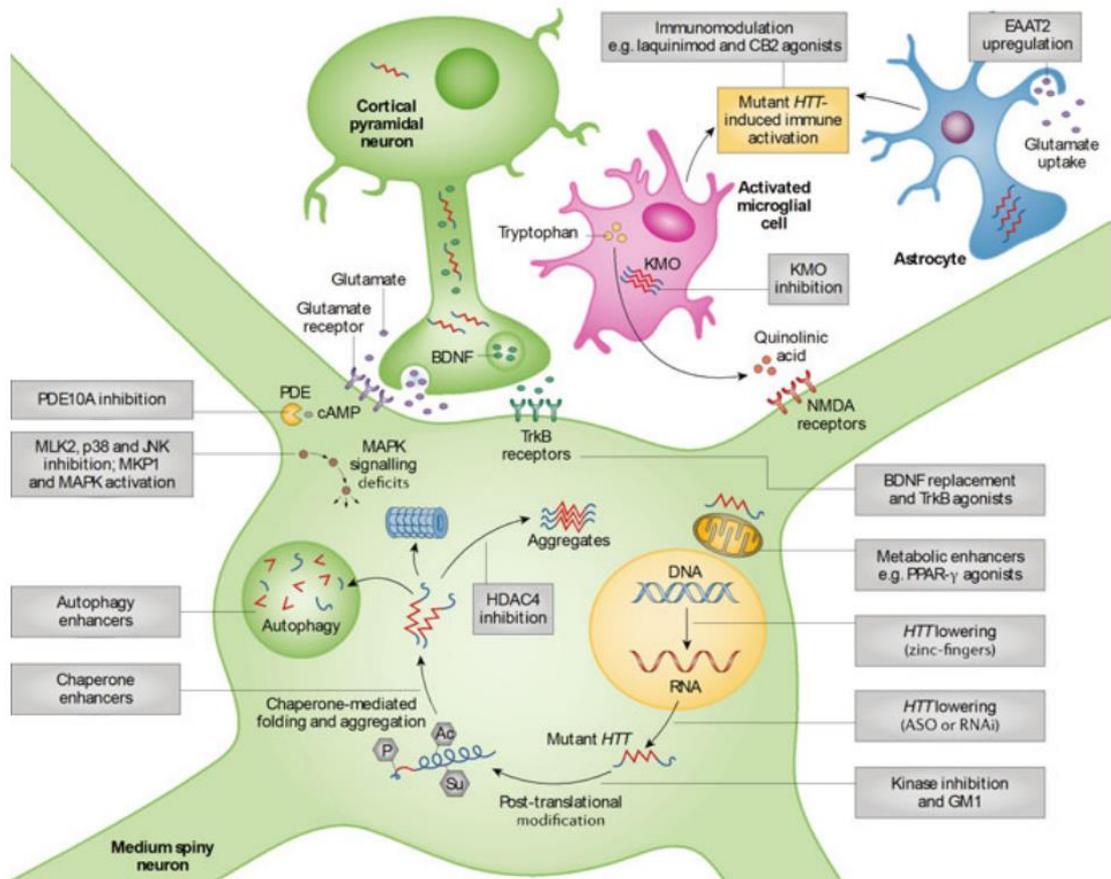


Figure 05. Les cibles des thérapies en développement (Ghosh and Tabrizi, 2018)

Il n'y a pas de traitements approuvés modifiant l'évolution de la maladie (disease modifying therapies ou DMTs), mais plusieurs produits sont en cours de développement, certains ont une action sélective sur la mHTT et d'autres sont non sélectifs et réduisent à la fois la mHTT et la HTT sauvage (Shannon, 2020).

10.2.1. Thérapies ciblant l'ARN :

10.2.1.1. Les thérapies utilisant les oligonucléotides antisens (ASOs) :

Ils sont les seules qui ont atteint le stade d'essais cliniques humains, cependant l'étude la plus prometteuse de tominersen (RG6042) qui est un agent non sélectif a été arrêtée en phase III en Mars 2021 par manque d'efficacité clinique, malgré avoir montré une efficacité chez la souris (Kordasiewicz *et al.*, 2012).

10.2.1.2. ARNs Interférants (ARNi) :

Ils exploitent un processus naturel utilisant la séquence du gène pour en arrêter l'expression et l'expression des petites molécules d'épissage.

10.2.1.3. Aptamères d'acides nucléiques :

Ils utilisent la complémentarité de forme pour se lier à des molécules actives et moduler l'activité de la cible (Shannon, 2020).

10.2.2. Thérapies ciblant l'ADN (modificateurs géniques) :

Au début des nucléases à doigt de zinc ont été utilisées mais elles ont été remplacées par des approches basées sur le CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) Cas9 (CRISPR-associated protein 9) (Gupta and Shukla, 2017; Yang *et al.*, 2017).

PARTIE PRATIQUE

1. DEMARCHE METHODOLOGIQUE :

1.1. Objectifs de l'étude :

L'objectif principal est d'étudier les aspects cliniques et épidémiologiques de la maladie de Huntington dans une population de patients de l'Est Algérien.

1.2. Type de l'étude :

L'étude est descriptive et transversale avec une analyse rétrospective des données cliniques chez une cohorte de patients diagnostiqués et suivis pour une maladie de Huntington (MH) au niveau du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Benbadis Constantine. Le recueil des données a été fait entre Août et Septembre 2021.

1.3. Patients et méthodes :

Nous avons colligé les informations sur 35 patients symptomatiques de la MH issus de 3 familles de l'Est Algérien. Les informations sont collectées à partir des dossiers de consultation et d'hospitalisation, des résultats du questionnaire administré et de l'examen clinique initial et du suivi des cas index et des autres membres des familles fait par moi (en étant un médecin Neurologue) et par mes collègues au CHU Benbadis. Certaines informations ont manqué concernant les sujets de la première génération et sur quelques membres des familles injoignables. Le questionnaire (fiche de renseignements) est présent dans l'**Annexe III**.

Le diagnostic de la MH a été établi sur un faisceau d'arguments :

- L'âge de déclaration adulte précédé par la normalité de l'état clinique de base.
- L'examen clinique des patients objectivant la présence des signes neurologiques, des signes psychiatriques et des signes cognitifs typiques de la maladie en absence d'autres signes évoquant autres pathologies (diagnostic différentiel).
- L'évolution au suivi vers une aggravation progressive sans amélioration ou régression des signes cliniques, cependant des périodes de stabilisation plus au moins prolongées sont possibles.
- Le caractère familial autosomique dominant avec une pénétrance complète attesté sur les arbres généalogiques des familles par la présence d'une transmission verticale sans saut de générations touchant aussi bien des sujets de sexe masculin que de sexe féminin.

- Les explorations complémentaires notamment l'IRM morphologique pour éliminer les diagnostics différentiels et les maladies similaires acquises.
- Aucun test génétique de confirmation n'a été fait pour le moment (indisponibilité).

Le cadre nosologique établi pour le diagnostic de la MH est d'une **chorée héréditaire autosomique dominante débutant à l'âge adulte et d'aggravation progressive et constante** sans la présence d'autres signes évoquant d'autres pathologies.

1.4. Analyse des données :

Le traitement des données a été réalisé sur le programme Microsoft Excel 2016. Les arbres généalogiques ont été établies sur le programme Microsoft Powerpoint 2016 en suivant la nomenclature standardisée des arbres généalogiques humaines de 2008 (Bennett *et al.*, 2008).

2. RESULTATS ET DISCUSSION :

2.1. Aspects cliniques :

2.1.1. La première famille :

Elle est originaire de Ain M'Lila, Oum elbouaghi, elle comprend au moins 40 individus sur 4 générations dont 13 cas atteints et symptomatiques à la maladie et au moins 12 membres à risque d'être porteurs de la mutation du gène, la transmission est verticale autosomique dominante apparente avec une pénétrance complète.

2.1.1.1. Cas index : III-11 M.A

Il est âgé de 46 ans (né en 1975) et issu d'un mariage consanguin, père de 2 filles (âgées 12 ans, 7 ans) et un garçon de 2 ans.

- **Histoire de la maladie :** Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 42 ans, marqué par l'installation de mouvements anormaux d'aggravation progressive, ces mouvements sont incontrôlables, brusques et irréguliers touchant les racines des membres et les parties distales, il a présenté après quelques mois des troubles de l'équilibre et de la marche puis des troubles de la déglutition et de la parole, les troubles de comportement étaient limités au début à une anxiété mais une dépression s'ajoutait à l'évolution.
- **L'examen clinique initial :** a objectivé un syndrome cérébelleux stato-cinétique discret, un syndrome pyramidal des 04 membres avec des réflexes vifs et des troubles vésico-sphinctériens, des mouvements choréïques et athétosiques avec une hypotonie généralisée. Les troubles cognitifs étaient discrets touchant surtout la planification et les fonctions exécutives. Actuellement le patient présente une chorée importante touchant toutes les parties du corps avec des difficultés majeures à la marche et la parole et une dépendance complète dans la majorité des activités de la vie quotidienne.

2.1.1.2. Les autres membres de la famille atteints de la maladie : 12 cas

- I-2 décédé en 1984, il était atteint, il s'est marié à deux femmes I-1 (décédée) mère de 7 enfants dont II-1 qui est atteint par la maladie, et I-3 (décédée) sa deuxième femme et la mère de 3 enfants dont un atteint II-6.
- I-7 décédé en 1946 en stade pré symptomatique. Il est frère de I-2 et père de 2 cas atteints : II-11 et II-12

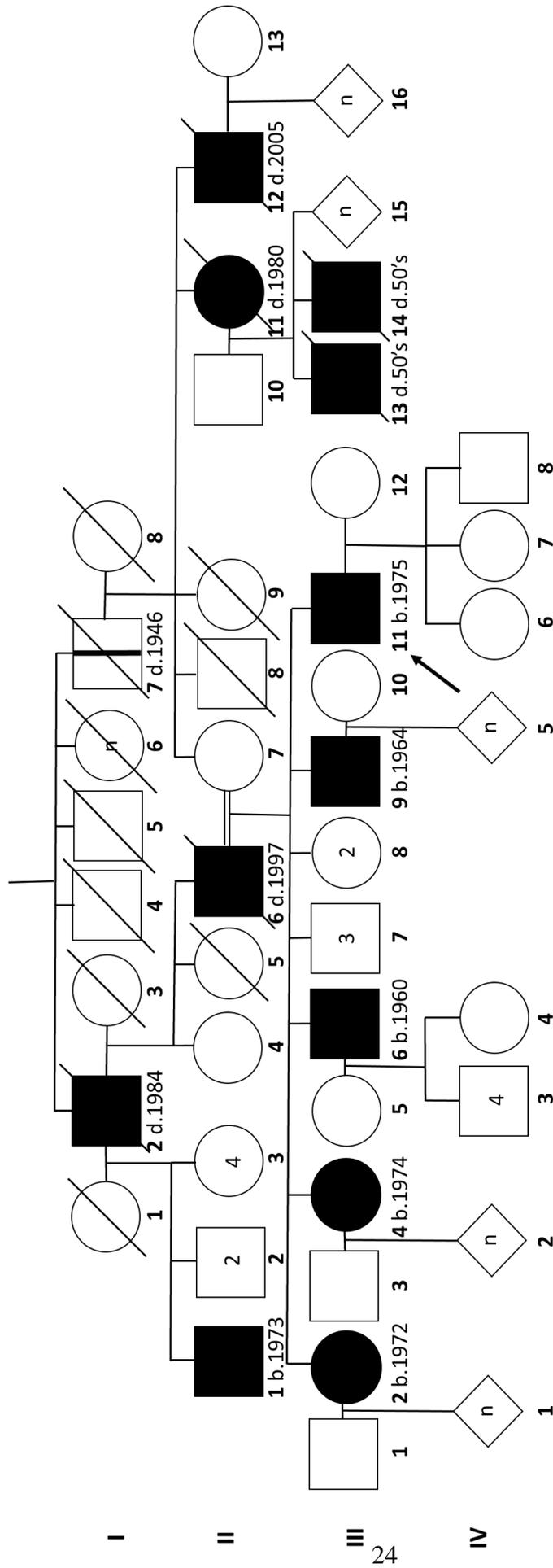


Figure 06. Arbre généalogique de la première famille

- II-1 né en 1973, fils de I-1 et I-2, il est célibataire et a manifesté les symptômes de la maladie depuis 2017.
- II-6 père du cas index, né en 1940 et décédé en 1997 à l'âge de 57 ans après un début des symptômes à l'âge de 51 ans. Il était marié un mariage consanguin à sa cousine II-7 qui est asymptomatique.
- II-11 décédée en 1980 dans ses cinquantaines, elle est mère de 2 cas atteints : III-13 et III-14.
- II-12 né en 1931 et décédé en 2005 à l'âge de 74 ans.
- III-2 née en 1972 (âgée de 49 ans), début des symptômes à l'âge de 41 ans.
- III-4 née en 1974 (âgée de 47 ans), début des symptômes à l'âge de 38 ans.
- III-6 né en 1960 (âgé de 61 ans), début des symptômes à l'âge de 52 ans.
- III-9 né en 1964 (âgé de 57 ans), début des symptômes à l'âge de 50 ans.
- III-13 et III-14 décédés dans leurs cinquantaines après moins de 10 ans d'évolution.

2.1.1.3. Les autres membres de la famille à risque d'être porteurs de la mutation du gène : au moins 12 individus

III-16 et tous les membres de la 4^{ème} génération (VI-1 à VI-8) qui sont asymptomatiques pour le moment.

2.1.2. La deuxième famille :

Elle est originaire de Biskra et ses membres demeurants à Ouargla, elle comprend 40 individus sur 3 générations dont 14 cas atteints et symptomatiques et 24 membres dans la 3^{ème} génération à risque d'avoir l'allèle malade. Comme la première famille, la transmission est verticale autosomique dominante et d'une pénétrance complète.

2.1.2.1. Cas index : III-18 B.F

Une femme née en 1991 qui est l'aînée d'une fratrie de 4, elle a présenté depuis l'âge de 21 ans des troubles de comportement avec une irritabilité qui étaient suivis en quelques mois par des mouvements choréïques distaux des deux membres supérieurs s'étendant progressivement aux 04 membres. Actuellement, elle présente une aggravation de son état avec une nécessité d'aide à la marche, sa parole est difficilement compréhensible et elle est toujours très irritable avec un repli sur soi et un isolement de la famille. L'examen clinique objectivait un syndrome pyramidal, un discret syndrome cérébelleux stato-cinétique, une hypotonie et des mouvements choréïques généralisés. Les troubles cognitifs étaient discrets.

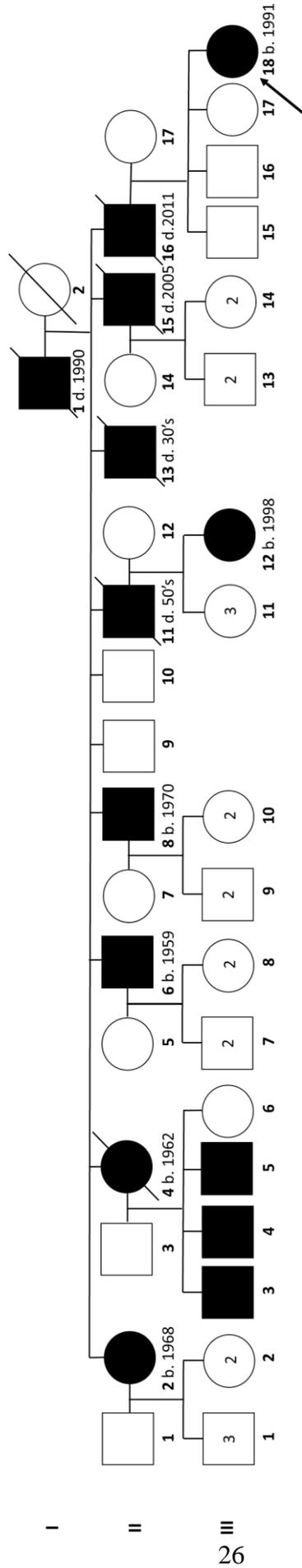


Figure 07. Arbre généalogique de la deuxième famille

2.1.2.2. Les autres membres de la famille atteints par la maladie : 13 cas

- I-1 le grand-père a été atteint par la maladie, il est décédé en 1990 à un âge dépassant 70 ans. Il n'y a pas une information sur ses frères, sœurs et ses parents qui habitent Biskra alors que le reste de la famille décrite ici habite Ouargla.
- II-2 née en 1968, vivante, symptomatique et devenue grabataire, ses 5 enfants (III 1 et III-2 et dont l'ainé est âgé de 32 ans) ne présentent aucun symptôme mais sont à risque d'être porteurs de la mutation du gène.
- II-4 née en 1962 et décédée il y a quelques années, elle était atteinte et mère de III-3, III-4, III-5 qui sont atteints.
- II-6 né en 1959 vivant, père de 04 enfants, l'ainé né en 1981, ils sont tous asymptomatiques.
- II-8 né en 1970 vivant, père de 04 enfants qui sont tous asymptomatiques.
- II-11 est décédé dans ses cinquantaines, il est père de III-12 qui est atteinte.
- II-13 est décédé rapidement dans ses trentaines, quelques années après le début des symptômes, il était célibataire.
- II-15 né en 1965 et décédé en 2005 à l'âge de 40 ans, père de 04 enfants, qui sont tous asymptomatiques.
- II-16 né en 1960 et décédé en 2011 à l'âge de 51 ans, père du cas index, il a développé à l'âge de 30 ans une irritabilité et à l'âge de 33 ans des mouvements anormaux s'aggravant progressivement avec des chutes, il est devenu confiné à la chaise roulante, à la fin de sa vie la chorée a diminué, il est devenu grabataire et il a présenté des troubles de déglutition sévères.
- III-3, III-4, III-5 sont dans leurs trentaines, ils sont tous symptomatiques depuis quelques années.
- III-12 née en 1998, elle présente déjà des signes psychiatriques et des signes moteurs depuis 2 ans.

Le phénomène d'anticipation lors de la transmission paternelle est bien observé et il est en concordance avec la littérature ; le grand père I-1 est devenu symptomatique à un âge tardif de sa vie, les membres de la 2ème génération ont déclaré la maladie dans leurs trentaines, ceux de la 3ème génération l'ont déclaré dans le début des vingtaines lorsque la transmission est paternelle mais dans les trentaines lorsque la transmission est maternelle.

2.1.2.3. Les autres membres de la famille à risque d'être porteurs de la mutation du gène : 24 individus

Tous les membres de la 3^{ème} génération qui sont asymptomatiques pour le moment.

2.1.3. La troisième famille :

Elle est originaire d'El oued et la majorité de ses membres sont demeurant à Constantine, elle contient au moins 37 individus sur 03 générations dont 8 cas atteints et symptomatiques à la maladie et au moins 22 membres sont à risque d'être porteurs de la mutation, la transmission est verticale autosomique dominante apparente avec une pénétrance complète.

2.1.3.1. Cas index : II-5 H.A

Il est âgé de 62 ans (né en 1959) et issu d'un mariage non consanguin, père de 4 garçons et une fille, son fils aîné est âgé de 30 ans.

- Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 52 ans, marqué par l'installation de mouvements anormaux d'aggravation progressive, ces mouvements sont incontrôlables brusques et irréguliers touchant les racines des membres et les parties distales, il a présenté après des années des troubles de concentration avec des troubles mnésiques. L'examen clinique a objectivé surtout la chorée et des troubles de la marche.

2.1.3.2. Les autres membres de la famille atteints de la maladie : 7 cas

- I-1 décédé en 1995 après une maladie de 5 ans d'évolution rapide. Il est frère de I-5 qui est mort malade et père de II-16 (né en 1952) qui est atteint.
- II-1 né en 1952 et malade depuis l'âge de 57 ans.
- II-8 né en 1966, II-12 née en 1970 et II-15 née en 1974.

2.1.3.3. Les autres membres de la famille à risque d'être porteurs de la mutation du gène : Au moins 22 individus

III-17 et tous les membres de la 4^{ème} génération (VI-1 à VI-10) qui sont asymptomatiques.

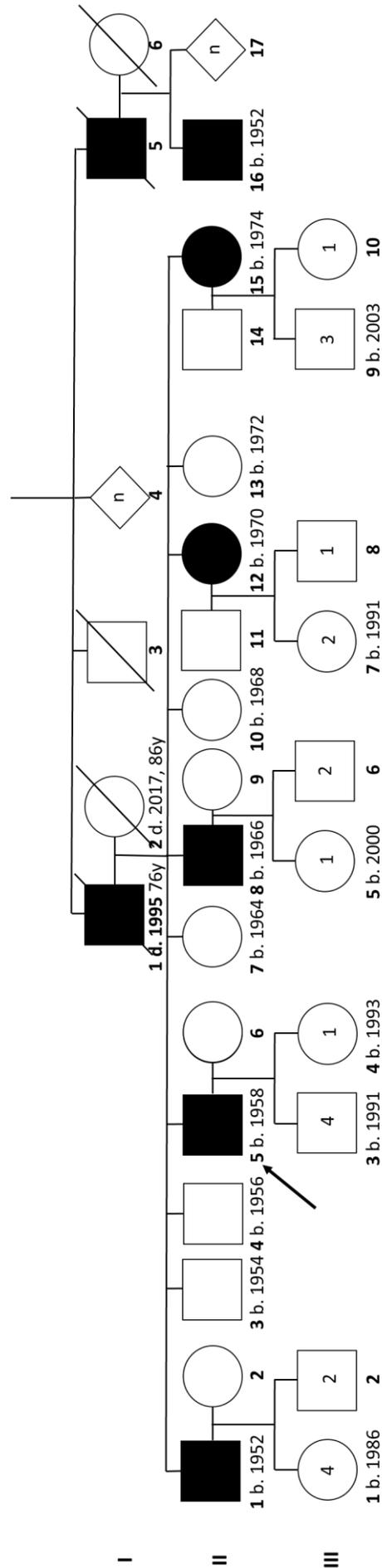


Figure 07. Arbre généalogique de la troisième famille

2.2. Résultats de l'enquête épidémiologique :

2.2.1. La fréquence :

Nous avons décrit au total 35 cas (dont 20 sont vivants) issus de 3 familles différentes formées par au moins 117 individus, la fréquence était de 1 par 100000 habitants, calculée sur la population des 3 wilayas Oum elbouaghi, El oued et Ouargla (environ 2000000 habitants). Cette fréquence est inférieure de la fréquence moyenne mondiale (2,7 par 100000 habitants selon (Rawlins *et al.*, 2016)) ce qui peut être expliqué comme dans les autres cohortes Africaines par un faible accès aux soins et l'absence d'un registre national. Cependant cette fréquence n'est pas représentative de toute la population vu le petit nombre de cas inclus et ne peut pas être vérifiée devant l'absence d'une étude antérieure décrivant l'épidémiologie de la MH dans la population Algérienne.

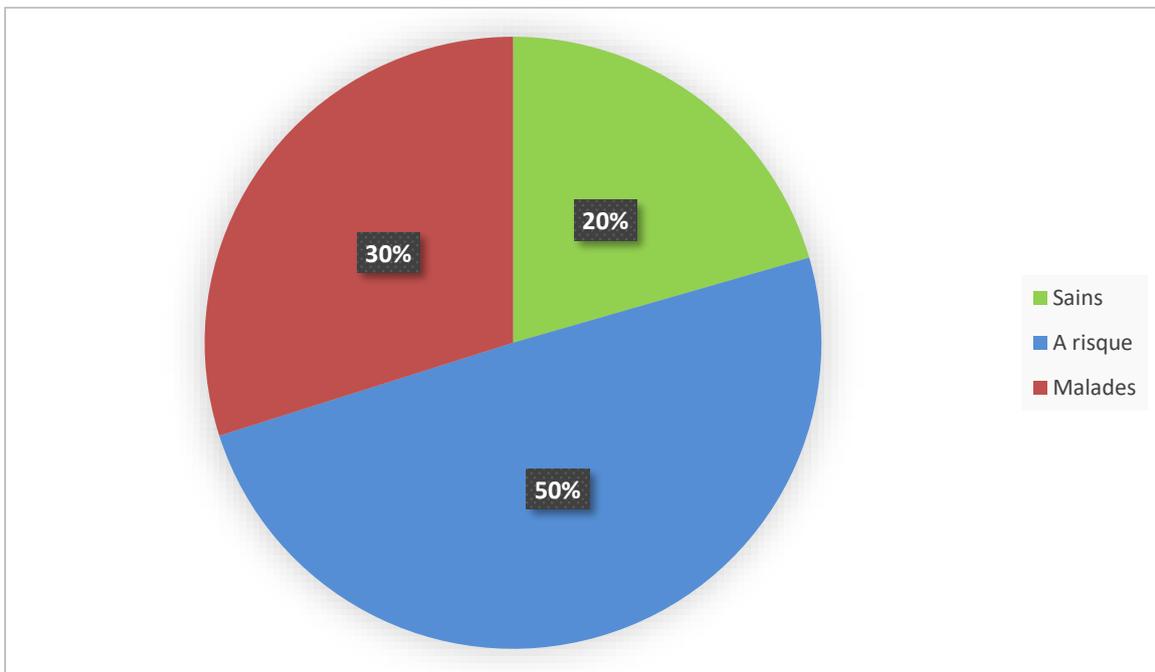


Figure 09. La répartition des membres des familles étudiées selon le statut envers la maladie.

2.2.2. Le sexe :

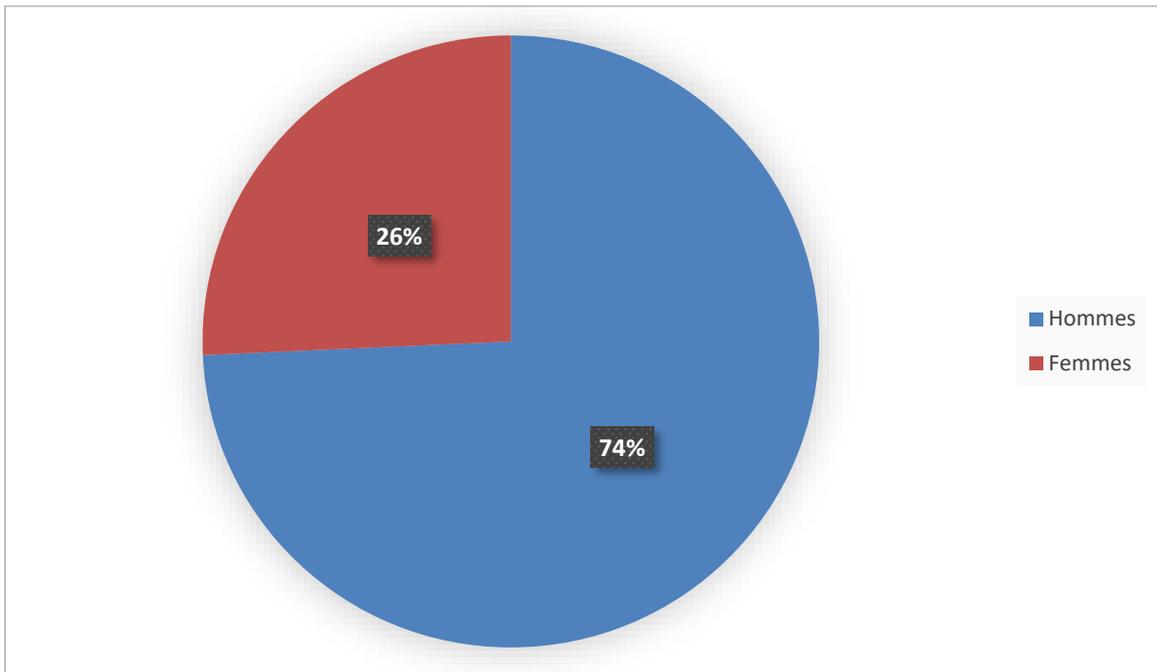


Figure 10. La répartition des patients selon le sexe.

On compte au total 26 hommes et 9 femmes atteints, le sexe ratio était alors de 2,88. Cette prédominance masculine n'était pas décrite dans la littérature et ce résultat peut être dû au petit nombre de cas étudiés, un nombre plus important de sujets masculins membres de ces familles et surtout la sous déclaration des cas féminins par peur de stigmatisation sociale.

2.2.3. L'âge des patients au moment de l'inclusion à l'étude :

Le nombre de patients encore vivants est de 20 patients, leur âge moyen au moment d'inclusion est de 49,35 ans (23 à 69 ans), la tranche la plus représentée est âgée entre 40-60 ans.

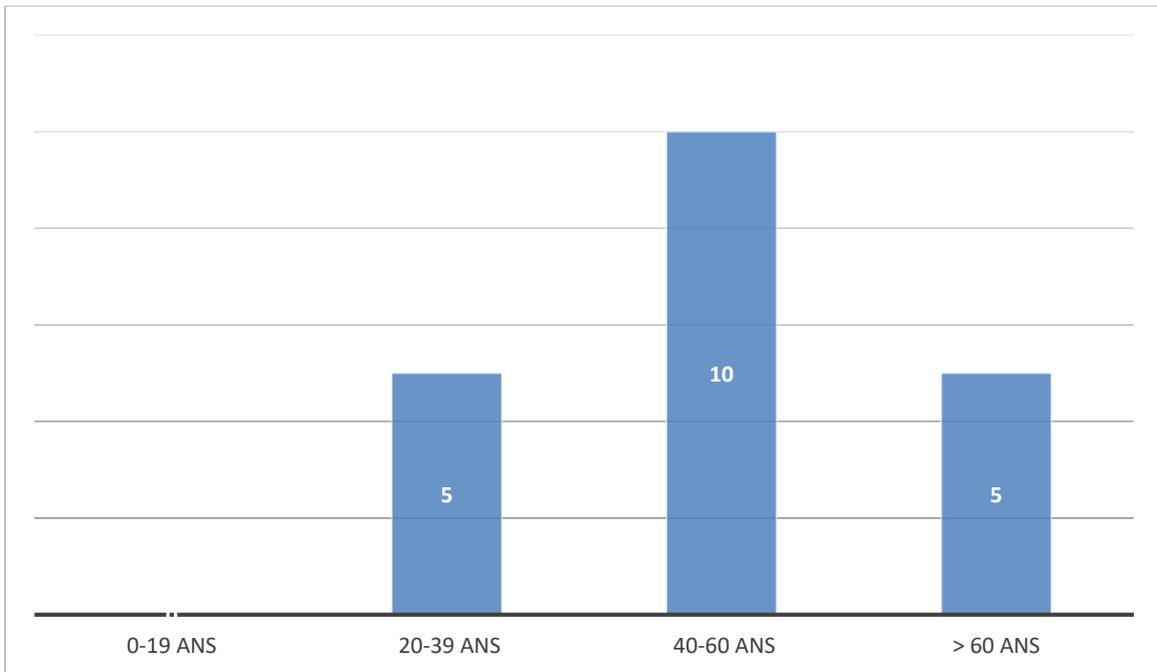


Figure 11. La répartition des patients vivants selon l'âge au moment d'inclusion

2.2.4. L'âge de début des signes moteurs :

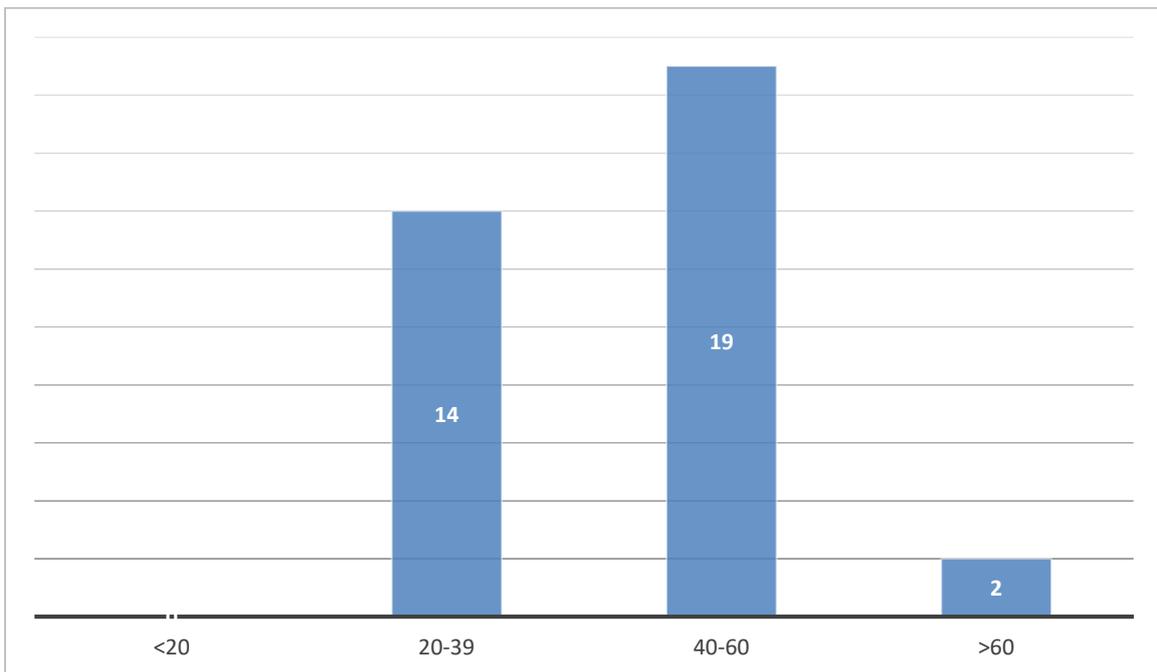


Figure 12. La répartition des patients selon l'âge de début.

L'âge de début est entre 40 et 60 ans dans 54 % des cas et entre 20 et 40 ans dans 40 % des cas, il y a 2 patients (frères) qui ont révélé leur maladie après 60 an, l'âge de début varie de 21 ans à 71 ans (en absence d'information sur la première génération). Chez la première

Etude clinique et analyse statistique de la maladie de Huntington dans l'Est Algérien famille, l'âge de déclaration le plus précoce est de 44 ans pour la deuxième génération et de 38 ans pour la 3ème génération. Chez la deuxième famille, l'âge de début le plus précoce est de 30 ans pour la 2ème génération et de 21 ans pour la 3ème génération. Cette variabilité intergénérationnelle est liée au phénomène d'anticipation lors de la transmission paternelle (Ranen *et al.*, 1995) ; l'ancêtre le plus haut connu transmettant le gène pathogène est de sexe masculin dans les 3 familles, et l'âge de déclaration dans la génération suivante dans les trois familles était plus précoce dans la descendance des sujets masculin. La variabilité interfamiliale est probablement liée à un nombre de répétitions CAG différent et/ou à l'effet de différents modificateurs génétiques (Lee *et al.*, 2015, 2019; Moss *et al.*, 2017; Ciosi *et al.*, 2019; Wright *et al.*, 2019).

2.2.5. L'évolution de la maladie :

La présentation clinique des cas étudiés était classique avec absence de cas juvéniles et de cas tardifs. Cependant certains patients ont présenté une évolution plus rapide que les autres (cas des patients II-13 et II-16 de la deuxième famille). On note aussi que les sujets atteints ont une survie réduite par rapport aux sujets sains avec un âge moyen au décès de 56,5 ans. L'effet de l'homozygotie n'était pas étudié en absence d'un mariage consanguin entre des cas atteints.

2.3. Les obstacles à l'étude :

Nous avons rencontré plusieurs obstacles dans le recrutement et le suivi des patients atteints et suspects de la MH :

- Le manque d'incentive pour les patients connus en absence d'un traitement spécifique de la maladie ou d'études cliniques actives est un facteur essentiel dans le manque d'engagement des patients et de leur entourage.
- Le coût élevé de certains soins comme la rééducation et la psychothérapie qui ne sont pas prises en charge par le système de santé.
- Les difficultés de déplacement des patients fortement handicapés et nécessitent d'une aide permanente par une tierce personne.
- Réticence à discuter le risque de la maladie devant la gravité du diagnostic et de ses conséquences.

- Absence d'un diagnostic spécialisé et d'un suivi adapté des patients issus des régions rurales et en dehors des grandes villes par manque de spécialistes et de conseillers génétiques.
- Absence d'un centre tertiaire de référence de prise en charge des maladies neurogénétique ou des mouvements anormaux.
- Absence d'un registre national des maladies rares.
- Non disponibilité des tests génétiques de diagnostic certifiés au niveau des hôpitaux.

CONCLUSION ET
PERSPECTIVES

La MH est une maladie génétique autosomique dominante rare, le pronostic des patients atteints est sombre en absence de traitements spécifiques modifiant l'évolution, la prise en charge est difficile et coûteuse dans le contexte d'un milieu à ressources de la santé limités.

Cependant le caractère monogénique et la longue période pré-symptomatique rendent la MH un modèle de pathologie génétique potentiellement curable par excellence suivant le modèle de la SMA (amyotrophie spinale) et de la maladie de Duchenne qui ont toutes deux bénéficiée de thérapies géniques approuvées. Le futur reste plein d'espoir malgré l'échec dans les essais cliniques de la molécule la plus prometteuse, cependant les aspects moléculaires de la MH restent in complètement élucidées devant la découverte récente sur les études pan génomique de modificateurs génétiques d'expression ouvrant la porte à des potentiels cibles thérapeutiques.

À notre niveau il y a beaucoup d'efforts qui doivent être faits pour améliorer la prise en charge des patients, l'établissement d'un centre de référence, l'accompagnement adapté des patients et la mise en disposition de tests génétiques et de conseillers génétiques sont des étapes nécessaires pour atteindre le but de créer une cohorte nationale complète décrivant les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et génétiques et permettant d'étayer une prise en charge adaptée aux particularités propres de notre population. Notre petite étude serve comme une amorce initiale et un guide pour une future étude plus large.

Nos recommandations :

- Création d'une base de donnée nationale des maladies rares.
- Création d'un centre de référence national équipé pour la réalisation des tests génétiques et de conseils génétiques.
- Création d'une cohorte nationale de la maladie de Huntington.
- Prise en charge multidisciplinaire par une équipe faite de : neurologues, psychiatres, psychologues, rééducateurs, orthophonistes, généticiens et conseillers génétique.
- Meilleur dépistage des troubles cognitifs et psychiatriques par des batteries adaptées (Stroop, Hamilton...)
- Diagnostic prédictif à proposer lors du conseil génétique des membres des familles à risque.

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

Ajitkumar, A. and De Jesus, O. (2020) 'Huntington Disease', in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559166/> (Accessed: 16 February 2021).

Albin, R.L. and Tagle, D.A. (1995) 'Genetics and molecular biology of Huntington's disease', *Trends in Neurosciences*, 18(1), pp. 11–14. doi:10.1016/0166-2236(95)93943-R.

Almqvist, E. *et al.* (2001) 'High incidence rate and absent family histories in one quarter of patients newly diagnosed with Huntington disease in British Columbia: Incidence of HD in British Columbia', *Clinical Genetics*, 60(3), pp. 198–205. doi:10.1034/j.1399-0004.2001.600305.x.

Andrew, S.E. *et al.* (1993) 'The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease', *Nature Genetics*, 4(4), pp. 398–403. doi:10.1038/ng0893-398.

Barbeau, A. *et al.* (1981) 'Classification of extrapyramidal disorders. Proposal for an international classification and glossary of terms', *Journal of the Neurological Sciences*, 51(2), pp. 311–327. doi:10.1016/0022-510x(81)90109-x.

Bates, G., Tabrizi, S. and Jones, L. (eds) (2014) *Huntington's Disease*. Oxford University Press. doi:10.1093/med/9780199929146.001.0001.

Bates, G.P. *et al.* (2015) 'Huntington disease', *Nature Reviews. Disease Primers*, 1, p. 15005. doi:10.1038/nrdp.2015.5.

Baxendale, S. *et al.* (1995) 'Comparative sequence analysis of the human and pufferfish Huntington's disease genes', *Nature Genetics*, 10(1), pp. 67–76. doi:10.1038/ng0595-67.

Benn, C.L. *et al.* (2007) 'Glutamate receptor abnormalities in the YAC128 transgenic mouse model of Huntington's disease', *Neuroscience*, 147(2), pp. 354–372. doi:10.1016/j.neuroscience.2007.03.010.

Bennett, R.L. *et al.* (2008) 'Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors', *Journal of Genetic Counseling*, 17(5), pp. 424–433. doi:10.1007/s10897-008-9169-9.

Bettencourt, C. *et al.* (2016) 'DNA repair pathways underlie a common genetic mechanism modulating onset in polyglutamine diseases', *Annals of Neurology*, 79(6), pp. 983–990. doi:10.1002/ana.24656.

Byrne, L.M. *et al.* (2017) 'Neurofilament light protein in blood as a potential biomarker of neurodegeneration in Huntington's disease: a retrospective cohort analysis', *The Lancet Neurology*, 16(8), pp. 601–609. doi:10.1016/S1474-4422(17)30124-2.

Chao, T.-K., Hu, J. and Pringsheim, T. (2017) 'Risk factors for the onset and progression of Huntington disease', *Neurotoxicology*, 61, pp. 79–99. doi:10.1016/j.neuro.2017.01.005.

Ciosi, M. *et al.* (2019) 'A genetic association study of glutamine-encoding DNA sequence structures, somatic CAG expansion, and DNA repair gene variants, with Huntington disease clinical outcomes', *EBioMedicine*, 48, pp. 568–580. doi:10.1016/j.ebiom.2019.09.020.

- Conneally, P.M. (1984) 'Huntington disease: genetics and epidemiology.', *American Journal of Human Genetics*, 36(3), pp. 506–526.
- Craufurd, D. *et al.* (2015) 'Diagnostic genetic testing for Huntington's disease', *Practical Neurology*, 15(1), pp. 80–84. doi:10.1136/practneurol-2013-000790.
- Cummings, J.L. (1995) 'Behavioral and psychiatric symptoms associated with Huntington's disease', *Advances in Neurology*, 65, pp. 179–186.
- Dégion, N. (2017) 'Chapter 9 - From huntingtin gene to Huntington's disease-altering strategies', in Baekelandt, V. and Lobbestael, E. (eds) *Disease-Modifying Targets in Neurodegenerative Disorders*. Academic Press, pp. 251–276. doi:10.1016/B978-0-12-805120-7.00010-5.
- Dorsey, E.R. *et al.* (2013) 'Natural history of Huntington disease', *JAMA neurology*, 70(12), pp. 1520–1530. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4408.
- Evans, S.J.W. *et al.* (2013) 'Prevalence of adult Huntington's disease in the UK based on diagnoses recorded in general practice records', *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(10), pp. 1156–1160. doi:10.1136/jnnp-2012-304636.
- Folstein, S.E. *et al.* (1987) 'Huntington disease in Maryland: clinical aspects of racial variation', *American journal of human genetics*, 41(2), pp. 168–179.
- Gafni, J. and Ellerby, L.M. (2002) 'Calpain Activation in Huntington's Disease', *The Journal of Neuroscience*, 22(12), pp. 4842–4849. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-12-04842.2002.
- Gauthier, L.R. *et al.* (2004) 'Huntingtin Controls Neurotrophic Support and Survival of Neurons by Enhancing BDNF Vesicular Transport along Microtubules', *Cell*, 118(1), pp. 127–138. doi:10.1016/j.cell.2004.06.018.
- Ghosh, R. and Tabrizi, S.J. (2018) 'Clinical Features of Huntington's Disease', in Nóbrega, C. and Pereira de Almeida, L. (eds) *Polyglutamine Disorders*. Cham: Springer International Publishing (Advances in Experimental Medicine and Biology), pp. 1–28. doi:10.1007/978-3-319-71779-1_1.
- Guay, D.R.P. (2010) 'Tetrabenazine, a monoamine-depleting drug used in the treatment of hyperkinetic movement disorders', *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 8(4), pp. 331–373. doi:10.1016/j.amjopharm.2010.08.006.
- Gupta, S.K. and Shukla, P. (2017) 'Gene editing for cell engineering: trends and applications', *Critical Reviews in Biotechnology*, 37(5), pp. 672–684. doi:10.1080/07388551.2016.1214557.
- Gusella, J.F., MacDonald, M.E. and Lee, J.-M. (2014) 'Genetic modifiers of Huntington's disease', *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 29(11), pp. 1359–1365. doi:10.1002/mds.26001.
- Hayden, M.R., MacGregor, J.M. and Beighton, P.H. (1980) 'The prevalence of Huntington's chorea in South Africa', *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde*, 58(5), pp. 193–196.

Hodgson, J.G. *et al.* (1999) 'A YAC mouse model for Huntington's disease with full-length mutant huntingtin, cytoplasmic toxicity, and selective striatal neurodegeneration', *Neuron*, 23(1), pp. 181–192. doi:10.1016/s0896-6273(00)80764-3.

Huntington, G. (1872) 'On chorea', *Med Surg Rep*, (26), pp. 317–21.

Huntington, G. (2003) 'On chorea. George Huntington, M.D', *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 15(1), pp. 109–112. doi:10.1176/jnp.15.1.109.

Jana, N.R. (2000) 'Polyglutamine length-dependent interaction of Hsp40 and Hsp70 family chaperones with truncated N-terminal huntingtin: their role in suppression of aggregation and cellular toxicity', *Human Molecular Genetics*, 9(13), pp. 2009–2018. doi:10.1093/hmg/9.13.2009.

Kandil, M.R.A. *et al.* (1994) 'Prevalence of Chorea, Dystonia and Athetosis in Assiut, Egypt: A Clinical and Epidemiological Study', *Neuroepidemiology*, 13(5), pp. 202–210. doi:10.1159/000110380.

Killoran, A. *et al.* (2013) 'Characterization of the Huntington intermediate CAG repeat expansion phenotype in PHAROS', *Neurology*, 80(22), pp. 2022–2027. doi:10.1212/WNL.0b013e318294b304.

Killoran, A. and Biglan, K.M. (2014) 'Current therapeutic options for Huntington's disease: good clinical practice versus evidence-based approaches?', *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 29(11), pp. 1404–1413. doi:10.1002/mds.26014.

Kordasiewicz, H.B. *et al.* (2012) 'Sustained Therapeutic Reversal of Huntington's Disease by Transient Repression of Huntingtin Synthesis', *Neuron*, 74(6), pp. 1031–1044. doi:10.1016/j.neuron.2012.05.009.

Krench, M. and Littleton, J.T. (2013) 'Modeling Huntington disease in Drosophila', *Fly*, 7(4), pp. 229–236. doi:10.4161/fly.26279.

Lanska, D.J. *et al.* (1988) 'Conditions associated with Huntington's disease at death. A case-control study', *Archives of Neurology*, 45(8), pp. 878–880. doi:10.1001/archneur.1988.00520320068017.

Lee, J.-M. *et al.* (2015) 'Identification of Genetic Factors that Modify Clinical Onset of Huntington's Disease', *Cell*, 162(3), pp. 516–526. doi:10.1016/j.cell.2015.07.003.

Lee, J.-M. *et al.* (2017) 'A modifier of Huntington's disease onset at the MLH1 locus', *Human Molecular Genetics*, 26(19), pp. 3859–3867. doi:10.1093/hmg/ddx286.

Lee, J.-M. *et al.* (2019) 'CAG Repeat Not Polyglutamine Length Determines Timing of Huntington's Disease Onset', *Cell*, 178(4), pp. 887–900.e14. doi:10.1016/j.cell.2019.06.036.

Li, H. *et al.* (2003) 'Abnormal association of mutant huntingtin with synaptic vesicles inhibits glutamate release', *Human Molecular Genetics*, 12(16), pp. 2021–2030. doi:10.1093/hmg/ddg218.

Li, X. *et al.* (2009) 'Mutant Huntingtin Impairs Vesicle Formation from Recycling Endosomes by Interfering with Rab11 Activity', *Molecular and Cellular Biology*, 29(22), pp. 6106–6116. doi:10.1128/MCB.00420-09.

- Louis, E.D. *et al.* (2000) 'Dystonia-Predominant Adult-Onset Huntington Disease: Association Between Motor Phenotype and Age of Onset in Adults', *Archives of Neurology*, 57(9). doi:10.1001/archneur.57.9.1326.
- Macdonald, M. (1993) 'A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes', *Cell*, 72(6), pp. 971–983. doi:10.1016/0092-8674(93)90585-E.
- MacLeod, R. *et al.* (2013) 'Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease', *Clinical Genetics*, 83(3), pp. 221–231. doi:10.1111/j.1399-0004.2012.01900.x.
- Mahdy, H.M. (2015) 'Huntington's Disease in Arab Countries', *Journal of Huntington's Disease*, 4(3), pp. 205–208. doi:10.3233/JHD-150158.
- McColgan, P. *et al.* (2015) 'Selective vulnerability of Rich Club brain regions is an organizational principle of structural connectivity loss in Huntington's disease', *Brain*, 138(11), pp. 3327–3344. doi:10.1093/brain/awv259.
- Moss, D.J.H. *et al.* (2017) 'Identification of genetic variants associated with Huntington's disease progression: a genome-wide association study', *The Lancet. Neurology*, 16(9), pp. 701–711. doi:10.1016/S1474-4422(17)30161-8.
- Myers, R.H. *et al.* (1985) 'Late onset of Huntington's disease.', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 48(6), pp. 530–534. doi:10.1136/jnnp.48.6.530.
- Papoutsis, M. *et al.* (2014) 'The cognitive burden in Huntington's disease: Pathology, phenotype, and mechanisms of compensation: The Cognitive Burden in Hd', *Movement Disorders*, 29(5), pp. 673–683. doi:10.1002/mds.25864.
- Pecho-Vrieseling, E. *et al.* (2014) 'Transneuronal propagation of mutant huntingtin contributes to non-cell autonomous pathology in neurons', *Nature Neuroscience*, 17(8), pp. 1064–1072. doi:10.1038/nn.3761.
- Plotkin, J.L. and Surmeier, D.J. (2015) 'Corticostriatal synaptic adaptations in Huntington's disease', *Current Opinion in Neurobiology*, 33, pp. 53–62. doi:10.1016/j.conb.2015.01.020.
- Pringsheim, T. *et al.* (2012) 'The incidence and prevalence of Huntington's disease: A systematic review and meta-analysis', *Movement Disorders*, 27(9), pp. 1083–1091. doi:10.1002/mds.25075.
- Quarrell, O.W.J. *et al.* (2007) 'Reduced penetrance alleles for Huntington's disease: a multi-centre direct observational study', *Journal of Medical Genetics*, 44(3), p. e68. doi:10.1136/jmg.2006.045120.
- Ranen, N.G. *et al.* (1995) 'Anticipation and instability of IT-15 (CAG)_n repeats in parent-offspring pairs with Huntington disease', *American Journal of Human Genetics*, 57(3), pp. 593–602.
- Rawlins, M.D. *et al.* (2016) 'The Prevalence of Huntington's Disease', *Neuroepidemiology*, 46(2), pp. 144–153. doi:10.1159/000443738.

Rodrigues, F.B. *et al.* (2016) 'Cerebrospinal fluid total tau concentration predicts clinical phenotype in Huntington's disease', *Journal of Neurochemistry*, 139(1), pp. 22–25. doi:10.1111/jnc.13719.

Roos, R.A.C. (2010) 'Huntington's disease: a clinical review', *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5, p. 40. doi:10.1186/1750-1172-5-40.

Rosenblatt, A. *et al.* (2006) 'The association of CAG repeat length with clinical progression in Huntington disease', *Neurology*, 66(7), pp. 1016–1020. doi:10.1212/01.wnl.0000204230.16619.d9.

Ross, C.A. *et al.* (2014) 'Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics', *Nature Reviews Neurology*, 10(4), pp. 204–216. doi:10.1038/nrneurol.2014.24.

Saudou, F. and Humbert, S. (2016) 'The Biology of Huntingtin', *Neuron*, 89(5), pp. 910–926. doi:10.1016/j.neuron.2016.02.003.

Scrimgeour, E.M. (2009) 'Huntington Disease (Chorea) in the Middle East', *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 9(1), pp. 16–23.

Semaka, A. *et al.* (2013) 'CAG size-specific risk estimates for intermediate allele repeat instability in Huntington disease', *Journal of Medical Genetics*, 50(10), pp. 696–703. doi:10.1136/jmedgenet-2013-101796.

Shannon, K. (2020) 'Recent Advances in the Treatment of Huntington's Disease: Targeting DNA and RNA', *CNS drugs*, 34(3). doi:10.1007/s40263-019-00695-3.

Shoulson, I. and Fahn, S. (1979) 'Huntington disease: clinical care and evaluation', *Neurology*, 29(1), pp. 1–3. doi:10.1212/wnl.29.1.1.

Siesling, S. *et al.* (2000) 'Family history and DNA analysis in patients with suspected Huntington's disease', *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 69(1), pp. 54–59. doi:10.1136/jnnp.69.1.54.

Squitieri, F. *et al.* (2020) 'Incidence and prevalence of Huntington disease (HD) in the Sultanate of Oman: the first Middle East post- *HTT* service-based study', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91(12), pp. 1359–1360. doi:10.1136/jnnp-2020-323241.

Steffan, J.S. *et al.* (2000) 'The Huntington's disease protein interacts with p53 and CREB-binding protein and represses transcription', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(12), pp. 6763–6768. doi:10.1073/pnas.100110097.

Swami, M. *et al.* (2009) 'Somatic expansion of the Huntington's disease CAG repeat in the brain is associated with an earlier age of disease onset', *Human Molecular Genetics*, 18(16), pp. 3039–3047. doi:10.1093/hmg/ddp242.

Tabrizi, S.J. *et al.* (2013) 'Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data', *The Lancet. Neurology*, 12(7), pp. 637–649. doi:10.1016/S1474-4422(13)70088-7.

- Tai, Y.F. *et al.* (2007) 'Microglial activation in presymptomatic Huntington's disease gene carriers', *Brain: A Journal of Neurology*, 130(Pt 7), pp. 1759–1766. doi:10.1093/brain/awm044.
- Van Rij, M.C. *et al.* (2012) 'Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for Huntington's disease: the experience of three European centres', *European journal of human genetics: EJHG*, 20(4), pp. 368–375. doi:10.1038/ejhg.2011.202.
- Vonsattel, J.P. *et al.* (1985) 'Neuropathological classification of Huntington's disease', *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 44(6), pp. 559–577. doi:10.1097/00005072-198511000-00003.
- Vonsattel, J.P. and DiFiglia, M. (1998) 'Huntington disease', *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 57(5), pp. 369–384. doi:10.1097/00005072-199805000-00001.
- Wexler, N.S. *et al.* (2016) 'Incidence of adult Huntington's disease in the UK: a UK-based primary care study and a systematic review', *BMJ Open*, 6(2), p. e009070. doi:10.1136/bmjopen-2015-009070.
- Wild, E.J. *et al.* (2008) 'Huntington's disease phenocopies are clinically and genetically heterogeneous', *Movement Disorders*, 23(5), pp. 716–720. doi:10.1002/mds.21915.
- Wild, E.J. *et al.* (2015) 'Quantification of mutant huntingtin protein in cerebrospinal fluid from Huntington's disease patients', *The Journal of Clinical Investigation*, 125(5), pp. 1979–1986. doi:10.1172/JCI80743.
- Wright, G.E.B. *et al.* (2019) 'Length of Uninterrupted CAG, Independent of Polyglutamine Size, Results in Increased Somatic Instability, Hastening Onset of Huntington Disease', *American Journal of Human Genetics*, 104(6), pp. 1116–1126. doi:10.1016/j.ajhg.2019.04.007.
- Wright, G.E.B. *et al.* (2020) 'Interrupting sequence variants and age of onset in Huntington's disease: clinical implications and emerging therapies', *The Lancet. Neurology*, 19(11), pp. 930–939. doi:10.1016/S1474-4422(20)30343-4.
- Yang, S. *et al.* (2017) 'CRISPR/Cas9-mediated gene editing ameliorates neurotoxicity in mouse model of Huntington's disease', *Journal of Clinical Investigation*, 127(7), pp. 2719–2724. doi:10.1172/JCI92087.
- Youssov, K. and Bachoud-Lévi AC (2017) 'Maladie de Huntington : aspects diagnostiques actuels et applications pratiques', *EMC - Neurologie*, 15(1), p. 14.
- Zühlke, C. *et al.* (1993) 'Mitotic stability and meiotic variability of the (CAG)_n repeat in the Huntington disease gene', *Human Molecular Genetics*, 2(12), pp. 2063–2067. doi:10.1093/hmg/2.12.2063.

ANNEXES

Annexe 1 : Les stades de l'évolution selon Shoulson-Fahn (Shoulson and Fahn, 1979).

Stade de la maladie	Capacité fonctionnelle totale	Evolution	Engagement dans les occupations	Capacité à gérer les affaires financières	Capacité à gérer les responsabilités domestiques	Capacité de performer les activités journalières	Prise en charge peut être faite à la/le
I	11-13	Précoce	Niveau usuel	Totale	Totale	Totale	Maison
II	7-10		Niveau inférieur	Nécessite une assistance minimale	Totale	Totale	Maison
III	4-6	Modérée	Marginal	Nécessite une assistance majeure	Altérée	Peu altérée	Maison
IV	1-3	Sévère	Incapable	Incapable	Incapable	Altérée modérément	Maison ou centre
V	0		Incapable	Incapable	Incapable	Altérée sévèrement	Centre de prise en charge complète

Annexe II : Principales maladies héréditaires donnant une chorée (Youssov and Bachoud-Lévi AC, 2017; Ghosh and Tabrizi, 2018)

Maladies dominantes	
Huntington disease-like 1 (HDL1)	Expansion donnant une insertion d'une octapeptide dans le gène codant la protéine prion PRNP (chr 20)
Huntington disease-like 2 (HDL2)	Expansion GTC/CAG dans le gène JPH3 codant le junctophilin-3 (chr16).
Huntington disease-like 3 (HDL3)	Gène inconnue dans la région 4p15.3
SCA17 (HDL4)	Expansion CAG dans le gène TBP codant le TATA-box binding protein (chr 6)
ALS-FTD (sclérose latérale amyotrophique-démence frontotemporale)	Expansion intronique GGGGCC dans le gène C9orf72 (chromosome 9 open reading frame 72 protein)
Atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne (DRPLA)	Expansion CAG dans le gène ATN1 codant l'atrophine1, plus fréquente au Japon (chromosome 12)
SCA1/2/3	Expansion CAG dans les gènes ATXN 1/2/3 des SCA1, SCA2 ou SCA3 codant pour ataxine 1/2/3
Maladie de Creutzfeldt-Jakob héréditaire	Mutation du gène de la PRNP (chr 20)
Neuroferritinopathie	Mutation gène FTL (chr 19) codant la chaîne légère de la ferritine
Neurodegeneration with brain iron accumulation 2A (NBIA2)	Mutation dans le gène PLA2G6 codant une phospholipase A2 group VI
Maladies récessives	
Neuroacantocytose	Mutation dans le gène VPS13A (chr 9)
Syndrome de McLeod	Récessif lié à l'X (gène XK) phénotype sanguin rare associé (Kell-)
Neurodégénérescence associée à la pantothenate kinase PKAN ou Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA1)	Mutation dans le gène PANK2 codant la pantothenate kinase 2
Maladie de Wilson	Mutation dans le gène ATP7B (chr 13)
Maladie de Fredreich	Expansion GAA dans le gène FXN codant la frataxin

Annexe III : Fiche de renseignements

Patient NO :

- Nom :
- Prénom :
- Sexe :
- Age :
- Adresse :
- Profession :
- Age lors de début des symptômes :
- Age de décès si décédé :
- Examen clinique du patient :
- Initial :

- A l'évolution :

- Examens paracliniques :

- Présence de cas similaires dans la famille : (si oui dessiner l'arbre généalogique)

RÉSUMÉS

الملخص

مرض هنتنغتون هو مرض عصبي وراثي نادر سببه زيادة عدد التكرارات CAG في الجين HTT يمتاز بالانتقال بصفة مهيمنة و بنفوذية كاملة مع عدد تكرارات أكبر من 40 و بظاهرة التقارب. تظهر أعراض المرض عند البالغين بين عمر 30 و 50 سنة عادة، لتشمل اضطرابات الحركية، عقلية، نفسية و سلوكية تتفاقم تدريجيا نحو الموت المحتم في غضون 10 إلى 30 سنة. لا يوجد لحد الآن علاج شافي لمتلازمة هنتنغتون و العلاج الحالي يقتصر على إدارة الأعراض و تحسين نوعية الحياة و الحد من مضاعفات عدم الحركة. ومع ذلك، يمثل مرض هنتنغتون نموذج دراسة مثيرة للاهتمام لأن خصائصه الوراثية معروفة و مدروسة و الطفرات تخص جينا واحدا و تنتقل بصفة مهيمنة و كل حاملي الجينة المريضة سيمرضون مع مرور الوقت كما أن له فترة تطور طويلة في مرحلة ما قبل الاعراض مما يجعله واحدا من الأمراض الوراثية الأكثر قابلية للعلاج. وبالتالي فإن المستقبل مليء بالأمل على الرغم من الفشل الأخير في التجارب السريرية للعلاج الواعد و هذا بفضل اكتشاف معدلات جينية جديدة للتعبير الجيني تفتح الباب أمام أهداف علاجية محتملة.

في هذه الدراسة قمنا بدراسة الجوانب الوراثية والسريرية لثلاث عائلات من شرق الجزائر متابعة على مستوى المستشفى الجامعي ابن باديس بقسنطينة، شملت الدراسة 35 فردا مصابا بالمرض منهم 20 لا يزالون على قيد الحياة بمتوسط عمر عند الإدماج في الدراسة يبلغ 49,35 سنة (23-69 عاما)، وكان عمر بداية الأعراض مختلفا من جيل إلى آخر ومن عائلة إلى أخرى و يتراوح بين 21 و 57 عاما، و متوسط عمر الوفاة 56,5 سنة. يتعين علينا بذل المزيد من الجهود لجمع المزيد من المعلومات، وإشراك المزيد من الأسر، والبدء في تحليل الحمض النووي للمرضى والحالات المشتبه في حملها المرض. الهدف هو إجراء دراسة أوسع نطاقا لإنشاء سجل وطني كامل يشمل جميع الخصائص الوراثية والسريرية والتطورية للسكان المحليين من أجل تكييف طرق العلاج مع الخصائص الخاصة لسكاننا.

الكلمات المفتاحية : هنتنغتون، التقارب، علاج وراثي

Summary:

Huntington's disease (HD) is a rare inherited neurodegenerative disorder caused by an CAG trinucleotide expansion in the HTT gene and characterized by autosomal dominant inheritance, full penetrance in repeats greater than 40 and an anticipation phenomenon. HD usually manifests between 30 and 50 years of age by motor, cognitive, psychiatric and/or behavioral symptoms that progressively worsen towards constant death within 10 to 30 years. No treatment is currently validated for HD and the management is purely symptomatic aiming to improve quality of life and reduce immobilization complications. HD represents a very interesting study model with well-recognized genetics, long presymptomatic stage and an extensively researched pathogenesis making it one of the most potentially curable genetic diseases. The future is full of hope despite the recent failure in clinical trials of the most promising molecule thanks to the discovery of new genetic expression modifiers opening the door to new potential therapeutic targets.

In this study we analyzed epidemiological and clinical aspects of 3 families from Eastern Algeria followed at the Benbadis University Hospital in Constantine, we included 35 individuals with HD of which 20 are still alive with an average age at the time of inclusion of 49.35 years (23-69 years), the age of onset was different from a generation to another and from a family to another varying between 21 and 57 years, the average age of death was 56.5 years. More efforts need to be made to collect more information, to include more families and to perform genetic testing for patients and suspected family members. The aim is to carry out a larger study and to create a complete national cohort including all the epidemiological, genetic, clinical and evolutionary characteristics of the Algerian population allowing to adapt the management to the particularities of our population.

Key words: Huntington, CAG expansion, Anticipation, gene therapy.

Année universitaire : 2020-2021	Présenté le 23/09/2021 par : MECHERI Yasser
Etude clinique et analyse statistique de la maladie de Huntington dans l'Est Algérien	
Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master en Génétique	
<p>La maladie de Huntington (MH) est une maladie neurodégénérative héréditaire rare causée par une expansion de trinuécléotides CAG dans le gène HTT et caractérisée par une transmission autosomique dominante, une pénétrance complète pour les expansions supérieures à 40 répétitions et un phénomène d'anticipation. Elle se manifeste à l'âge adulte entre 30 et 50 par des troubles moteurs, cognitifs, psychiatriques et/ou comportementaux d'aggravation constante vers la mort en 10 à 30 ans. Aucun traitement de la MH n'est actuellement validé et la prise en charge est purement symptomatique visant à améliorer la qualité de vie et à diminuer les complications de décubitus. La MH représente un modèle d'étude très intéressant ayant un mode de transmission bien établi, une longue évolution au stade présymptomatique et une pathogénèse extensivement recherchée la rendant une des pathologies génétiques potentiellement les plus curables. Le futur est donc plein d'espoir malgré l'échec récent dans les essais cliniques de la molécule la plus prometteuse et ceci grâce à la découverte de nouveaux modificateurs génétiques d'expression ouvrant la porte à de potentielles cibles thérapeutiques.</p> <p>Dans cette étude nous avons procédé à analyser les aspects épidémiologiques et cliniques de 3 familles de l'Est Algérien suivies au niveau du CHU Benbadis, nous avons inclus 35 individus atteints de la MH dont 20 sont encore vivants avec un âge moyen au moment d'inclusion de 49,35 ans (23-69 ans), l'âge de début était différent d'une génération à l'autre et d'une famille à l'autre variant entre 21 et 57 ans, l'âge moyen de décès était de 56,5 ans. Plus d'efforts doivent être faits pour collecter plus d'informations, inclure plus de familles et entamer une analyse génétique des patients et des cas suspects. Le but est de réaliser une étude plus large et de créer une cohorte nationale complète incluant toutes les caractéristiques épidémiologiques, génétiques, cliniques et évolutives de la population Algérienne et permettant d'étayer une prise en charge adaptée aux particularités propres de notre population.</p>	
Mots clés : Huntington, expansion CAG, Anticipation, thérapie génique.	
Laboratoire de recherche : Biologie Moléculaire et Cellulaire (UFM, Constantine I)	
Président du jury : REZGOUNE-CHELLAT Djalila (Professeur-UFM, Constantine I)	
Encadreur :	SATTA Dalila (Professeur-UFM, Constantine I)
Examinatrice :	BOUCHAAR-ZIADA Hadia (MCB-UFM, Constantine I)