

Maladie de Huntington : la classification des formes juvéniles est à revoir

À retenir

Une nouvelle étude rétrospective montre que les formes juvéniles de la maladie de Huntington (MHJ) présentent deux phénotypes cliniques, selon que les patients sont porteurs d'un nombre élevé de répétitions CAG au sein du gène de la huntingtine (≥ 80), ou d'un nombre plus limité de ces répétitions (environ 60). La maladie est beaucoup plus agressive dans le premier cas, avec une évolution et un déclin moteur accélérés par rapport aux sujets MHJ dont les mutations sont moins étendues et aux sujets adultes atteints de MH. Dans la MHJ, l'étendue des répétitions semble donc être un facteur plus déterminant de l'âge de survenue et de progression de la maladie que chez les sujets adultes. Face à ces résultats, la classification de la maladie de Huntington devra donc probablement être revue.

Pourquoi cette étude a-t-elle été réalisée ?

La maladie de Huntington est une maladie neurologique rare liée à la répétition de trinuécléotides CAG dans le gène de la huntingtine. Le gène normal présente aussi ces séquences répétées, mais dans une moindre mesure. La maladie apparaît de façon certaine à l'âge adulte au-delà de 40 répétitions. Et elle se développe plus précocement (20 ans ou moins), lorsque le nombre de répétitions est supérieur à 60. Encore plus rare que la forme adulte (4 à 10% des cas), cette forme juvénile a été peu étudiée. Des études transversales suggèrent une évolution plus agressive que chez l'adulte sans que les raisons en soient encore bien comprises. Des chercheurs italiens et argentins ont comparé les caractéristiques de cette forme juvénile à la forme adulte, et au sein des formes juvéniles, celles qui étaient associées à un grand nombre de répétitions de trinuécléotides (> 80) par rapport à un nombre de répétitions plus limité.

Conception de l'étude

Une analyse rétrospective de deux études prospectives observationnelles (REGISTRY et ENROLL-HD) et de bases de données institutionnelles italiennes et argentines, a été menée chez des sujets de 20 ans ou moins souffrant de maladie de Huntington juvénile (MHJ), ainsi que chez des sujets adultes (de 30 à 60 ans) atteints de la maladie et présentant plus de 40 répétitions de trinuécléotides.

Résultats

- L'étude a pu inclure 36 patients atteints de forme juvénile de MH, et 197 patients atteints de forme adulte. L'analyse de cluster hiérarchique a pu identifier 2 sous-groupes au sein des sujets atteints de MHJ, ceux chez qui le nombre de répétitions CAG était élevé (≥ 80 , $n=10$) et ceux chez qui il était plus bas (autour de 60, $n=26$). Le nombre de répétitions médian était de 86 dans le groupe à répétitions élevées (RE) et de 61 dans le groupe à répétitions plus basses (RB) (vs 43,5 dans le groupe de MH adulte).
- L'âge médian de survenue des premiers symptômes était de 14 ans dans la cohorte de MHJ et de 45 ans dans les formes adultes. Dans le groupe RE, les premiers symptômes survenaient en moyenne plus tôt (4 ans) que dans le groupe RB (16,5 ans) (p
- Selon les soignants, un trouble de la marche apparaissait plus fréquemment comme un symptôme inaugural chez les sujets présentant un nombre élevé de répétitions CAG (8 patients sur 10, soit 80%) que ceux qui étaient porteurs d'un nombre de répétitions moins important (7 patients sur 26, soit 27%) ($p=0,0071$). Une perte de dextérité de la main ou une maladresse apparaissaient en revanche plus souvent en premier dans le groupe RB (42% vs 0%) ($p=0,0160$). Dystonie et syndrome parkinsonien représentaient les symptômes moteurs prédominants en début de maladie quel que soit le groupe.
- La différence entre les deux groupes RE et RB s'accroissait avec l'évolution de la maladie. Les troubles sévères de la marche (90% vs 35%), les retards de développement (acquisition de la marche ou du langage par exemple) (90% vs 0%), ou encore les crises d'épilepsie (80% vs 12%) affectaient plus souvent les patients du groupe RE que ceux du groupe RB.
- La progression de la maladie était plus rapide dans les formes juvéniles par comparaison aux formes adultes, avec une médiane de survie significativement plus courte dans la cohorte MHJ que dans la cohorte de MH adulte (Hazard ratio (HR) de 2,18 [1,08-4,40]). Et au sein de la cohorte MHJ, elle était fortement réduite chez les sujets du groupe RE comparativement à ceux du groupe RB (HR 4,35 [0,82-23,11], p

Limitation

Caractère rétrospectif de l'étude.

La différence d'âge entre les groupes RE et RB rendait difficile la comparaison clinique.