

Du gène à la clinique

Maladie de Huntington

Jean-Marc Good^a, Jean-Marc Burgunder^b, Christian Wider^a

^a Département des Neurosciences Cliniques, Service de Neurologie, CHUV, Lausanne

^b Centre Suisse de la Maladie de Huntington, Siloah Gümliigen, et Département de Neurologie, Université de Berne, Berne

La maladie de Huntington se manifeste par des troubles du mouvement, des symptômes psychiatriques et une atteinte cognitive. Un test génétique permet de confirmer le diagnostic mais aussi de prédire le développement futur de la maladie chez les porteurs sains. Cette démarche pose des questions éthiques et psychologiques qui doivent être abordées en détail. Les perspectives de traitements neuroprotecteurs sont prometteuses.

Introduction

La maladie de Huntington (MH) est une affection neurologique héréditaire qui touche environ 400–600 personnes en Suisse. Décrite au XIX^e siècle par le médecin américain George Huntington, ce n'est qu'en 1993 que l'anomalie génétique responsable de la maladie est mise en évidence. Cette avancée de la recherche permet actuellement de confirmer avec un haut degré de certitude le diagnostic en pratique clinique. Une telle démarche est délicate et demande un accompagnement psychologique et un conseil génétique par une équipe spécialisée, en particulier si le test est à visée prédictive. La MH se déclare le plus souvent à l'âge adulte, associant une atteinte motrice, dont le signe le plus connu a donné son nom initial à la maladie (la chorée), à un déclin cognitif et des troubles psychiatriques. Malgré une bonne compréhension des aspects génétiques, un traitement neuroprotecteur se fait toujours attendre. La prise en charge est symptomatique et implique un suivi conjoint par une équipe multidisciplinaire.

Historique et épidémiologie

Au Moyen Age, on considérait les gens atteints de chorée comme possédés par le démon, et il est probable que plusieurs des femmes exécutées lors du procès des sorcières de Salem au XVII^e siècle étaient atteintes de la MH. Deux siècles plus tard, c'est presque dans la même région des Etats-Unis que George Huntington décrit la maladie en la distinguant des autres types de chorée par son caractère héréditaire et son début tardif. Contrairement à ce qu'il pensait, la maladie a une prévalence non négligeable dans de nombreuses régions du globe. En Suisse, des données anciennes l'estiment à



1:20 000, ce qui est légèrement inférieur à la prévalence européenne, mais supérieur à celle du continent africain ou asiatique [1]. Près du lac Maracaibo au Venezuela, environ une personne sur 200 est atteinte. C'est en menant des recherches sur cette population que l'anomalie génétique responsable de la MH a pu être localisée sur le chromosome 4 en 1983 [2]. Dix ans plus tard, le gène responsable est identifié [3]. Cette découverte conduit à l'élaboration du test diagnostique. Néanmoins, malgré une meilleure compréhension de la pathogenèse et le développement de modèles murins de la MH ces dernières décennies, aucun traitement n'altère l'évolution de la maladie.



Jean-Marc Good

Génétique et Physiopathologie

La MH est causée par une expansion hétérozygote (rarement homozygote) anormalement longue de répétitions trinuécléotides CAG (codant pour la glutamine) dans le gène de la huntingtine (aussi appelé *IT15* pour «*interesting transcript 15*», nomenclature utilisée lors de sa description initiale) [3]. Le mode de transmission est autosomique dominant et par conséquent le risque de transmission à la descendance est de 50%. Comme dans plusieurs maladies avec expansion de polyglutamines, l'âge de début est en partie déterminé par le nombre de répétitions [4]. De 36 à 39 répétitions, la pénétrance est incomplète et la maladie ne se déclare pas

systématiquement. Les porteurs de 40 répétitions et plus ont par contre la certitude de développer des symptômes, généralement à l'âge adulte. La forme juvénile se retrouve chez les porteurs de plus de 60 triplets. Ces patients ont souvent hérité de l'allèle muté de leur père, qui par amplification a vu son nombre de répétitions augmenter (phénomène d'anticipation). L'augmentation des répétitions est le résultat d'une instabilité de cette région durant la méiose [5]. La MH est dans la majorité des cas héritée, mais des mutations *de novo* peuvent se produire chez les enfants de porteurs masculins de 27–35 répétitions [7].

La dégénérescence s'observe principalement au niveau du système nerveux central. En particulier, l'atteinte neuronale est prédominante dans le striatum [8]. Elle touche notamment les neurones épineux moyens impliqués dans la voie indirecte du contrôle du mouvement. Ceci explique le caractère hypercinétique (chorée) de l'atteinte motrice précoce dans la MH. Une perte neuronale s'observe également dans d'autres régions du cerveau comme par exemple le cortex [9]. La huntingtine est impliquée dans de nombreuses fonctions cellulaires et les mécanismes qui conduisent à la perte neuronale sont complexes [10]. Des fragments de protéines mutées forment des agrégats neuronaux nucléaires et cytoplasmiques caractéristiques de la maladie, mais dont le rôle dans la pathogenèse est controversé [11].

Présentation clinique

Le tableau clinique comprend une atteinte motrice, cognitive et psychiatrique qui progresse lentement jusqu'au décès du patient [12]. L'âge moyen de déclaration se situe entre 35 et 44 ans et la survie médiane est de 15 à 18 ans depuis les premiers symptômes [13]. Bien que l'atteinte motrice puisse être précédée par des altérations cognitives et comportementales [14, 15], le début de la maladie est défini par l'apparition de signes moteurs évocateurs. La *Unified Huntington Disease Rating Scale* est l'échelle la plus utilisée pour l'évaluation clinique et le suivi des patients [16]. Le tableau 1 résume les aspects cliniques et traitements symptomatiques de la MH.

L'atteinte motrice comprend une combinaison complexe d'anomalies hyper- et hypocinétiques qui varient d'un individu à l'autre ainsi qu'au cours de la maladie. La chorée, mouvement rapide, involontaire et arythmique, est le signe le mieux connu et dans la majorité des cas révélateur de la maladie. Les mouvements choréiques peuvent s'observer au niveau des membres, du tronc ou du visage selon les patients [17]. C'est un signe précoce qui a tendance à s'atténuer

Tableau 1: Résumé des différents aspects cliniques de la maladie de Huntington et des traitements symptomatiques.

	Signes cliniques de la MH	Traitements symptomatiques	
Anomalies motrices	Stade précoce	Mouvements choréiques	– Neuroleptiques (risperidone, olanzapine, aripiprazol, etc.), Tetrabenazine (2 ^e ligne) – Stimulation cérébrale profonde (expérimental)
		Bradykinésie et pauvreté du mouvement	Physiothérapie
		Ralentissement des mouvements oculaires	
	Stade tardif	Dysphagie et dysarthrie	Logopédie, modification de la texture des aliments, PEG
		Dystonies	Benzodiazépines, myorelaxants
		Altération de la marche et de l'équilibre	Physiothérapie
	Syndrome akinéto-rigide		
Déclin cognitif	Altération des capacités décisionnelles et de planification	Absence de traitement reconnu	
	Trouble de l'attention et de la concentration		
	Désinhibition		
	Impersistance motrice		
	Troubles mnésiques (rappel)		
Troubles psychiatriques	Irritabilité, agressivité	– Neuroleptiques ou ISRS (si irritabilité avec anxiété ou dépression) – Thérapie comportementale	
	Anxiété	Selon guidelines généraux (benzodiazépines, etc.)	
	Apathie		
	Dépression	Selon guidelines généraux (antidépresseurs, etc.)	
	Troubles obsessionnels compulsifs	ISRS et thérapie comportementale	
	Troubles psychotiques	Selon guidelines généraux (neuroleptiques, etc.)	
	Hallucinations	Selon guidelines généraux (neuroleptiques, etc.)	
	ISRS = inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine		
Autre	Dénutrition, cachexie	Régime hypercalorique, logopédie	

dans les stades avancés. La bradykinésie et pauvreté du mouvement sont également présentes en début d'évolution et vont souvent progresser vers un syndrome akinéto-rigide. Ces altérations du contrôle du mouvement se répercutent précocement sur la motilité oculaire [18]. L'atteinte de la musculature pharyngée et laryngée, généralement moins évidente en début de maladie, peut être responsable d'une dysarthrie et dysphagie. Dans les stades avancés, les dystonies sont fréquentes. Au fur et à mesure de la progression, la marche et l'équilibre deviennent de plus en plus précaires. On signalera finalement la présentation atypique de la forme juvénile de la MH (début avant 20 ans) qui peut inclure crises d'épilepsie, myoclonies, syndrome cérébelleux, et parkinsonisme sans chorée [19].

Le déclin cognitif est de type fronto-sous-cortical avec une atteinte des fonctions exécutives [20]. Typiquement l'on constate une capacité décisionnelle et de planification altérée avec des troubles de l'attention. A la différence des démences de type Alzheimer, les difficultés mnésiques sont souvent moins sévères et plus liées à l'atteinte des processus de rappel que de l'encodage ou du maintien de l'information [21]. Les patients peuvent être désinhibés. Contrairement aux troubles moteurs et cognitifs qui sont progressifs, la sévérité des symptômes psychiatriques est indépendante du stade de la maladie [22]. Les manifestations les plus fréquentes sont la dépression, l'irritabilité, l'anxiété avec des prévalences proches de 50%. Les troubles obsessionnels compulsifs et psychotiques sont également courants [23]. Le taux de suicide est significativement augmenté chez les malades et porteurs sains [24, 25].

Finalement la perte de poids avec cachexie est un problème fréquent chez les malades à un stade avancé. La dysphagie d'une part, et une dépense énergétique augmentée due à la chorée et à des modifications du métabolisme cellulaire d'autre part, sont mises en cause [26].

Processus diagnostique et test génétique

La suspicion de MH se base sur un tableau clinique évocateur et une anamnèse familiale positive. Le tableau 2 résume de manière non exhaustive les éléments cliniques qui doivent faire suspecter une MH. Il est recommandé de référer ces patients à un centre spécialisé dans le diagnostic, les aspects de conseil génétique, ainsi que le suivi de la MH. Dans de rares cas, des patients avec une MH prouvée génétiquement ont une anamnèse familiale négative. Ceci peut s'expliquer par une non-paternité, une erreur de diagnostic chez un parent, le décès avant le début des symptômes, ou par la présence d'une mutation *de novo* [27]. Le test génétique permet de confirmer avec un haut degré de certitude le diagnostic de MH [28]. L'imagerie cérébrale a peu de valeur diagnostique mais peut être utile en cas de suspicion d'une autre maladie associée. L'anomalie la plus évidente visible à l'IRM et au CT-scan du cerveau est une atrophie du striatum, en particulier des noyaux caudés [29]. Certaines techniques de médecine nucléaire peuvent également être utilisées. En particulier, le PET-scan au fluorodeoxyglucose met en évidence une diminution du métabolisme du glucose striatal chez les malades [30].

Si la présentation est atypique ou le test génétique négatif, il faut évoquer d'autres étiologies [31]. Dans les causes acquises les plus fréquentes de chorée, on citera les dyskinesies tardives médicamenteuses. L'accident vasculaire cérébral des ganglions de la base et le neuro-lupus restent rares. Les mutations du gène *C9ORF72* seraient, selon une récente étude, la cause la plus fréquente de phéncopies de la MH [32]. Une chorée peut également être retrouvée dans certaines ataxies spino-cérébelleuses, en particulier les types 3 et 17, ainsi que dans les ataxies avec apraxie oculomotrice de type 1 et 2 et dans l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne (DRPLA), fréquente en Asie. Certaines affections génétiques mimant la MH sont appelées «Huntington

Tableau 2: Éléments clés évocateurs d'une maladie de Huntington pour le médecin généraliste.

Anamnèse	Histoire de maladie de Huntington dans la famille.
	Difficulté d'agilité des membres supérieurs, difficultés à la marche, chutes. Souvent peu de plaintes du patient concernant la chorée (importance de l'hétéro-anamnèse).
	Plaintes cognitives affectant le domaine exécutif: planification, capacités décisionnelle, attention, etc. Engendre fréquemment des difficultés professionnelles, licenciements.
	Troubles psychiatriques: typiquement irritabilité/agressivité, anxiété, dépression, troubles obsessionnels compulsifs et apathie.
Examen clinique	Mouvements choréiques (rapides, involontaires) au niveau du visage, du tronc ou des membres d'apparition lentement progressive.
	Bradykinésie, pauvreté ou irrégularité des mouvements volontaires, par exemple aux épreuves d'agilité des membres supérieurs («finger tapping», etc.).
	Diminution du score aux échelles cognitives. Séquences motrices (par exemple poing-tranche-paume) altérées évoquent des difficultés exécutives.

disease-like» (HDL). Parmi ces entités on citera la HDL de type 1, une forme génétique de maladie à prions [33] et la HDL2 qui a une présentation similaire à la MH mais affecte principalement les patients d'origine africaine [34]. Les neuroacanthocytoses, en particulier la chorée acanthocytose et le syndrome de McLeod, sont des maladies rares qui provoquent entre autre une chorée et des troubles cognitifs et peuvent ainsi ressembler à la MH. Finalement, la maladie de Wilson, étant traitable, sera à exclure.

Le test génétique peut se pratiquer à visée prédictive chez des adultes sains à risque de développer la MH [35, 36]. Un résultat positif peut avoir des conséquences importantes sur le fonctionnement d'une personne. La prescription doit donc être faite par une équipe pluridisciplinaire qui fournit au patient toute l'information requise pour prendre sa décision et l'accompagnera durant la procédure. L'on s'efforcera de comprendre les motivations du patient dans sa démarche (par exemple désir de grossesse, choix de carrière, etc.) et s'assurera qu'il n'est pas influencé par d'autres personnes. Dans certains cas, notamment en présence de comorbidités psychiatriques et risque de suicide, il peut être indiqué de déconseiller le test [37] ou de proposer un temps d'attente. Un diagnostic prénatal est également possible pour les grossesses à risque.

Prise en charge

Il n'existe à l'heure actuelle pas de traitement modifiant le cours de la MH. La prise en charge est symptomatique, assurée de manière conjointe par une équipe multidisciplinaire dans l'optique d'améliorer la qualité de vie du patient, telle que celle mise en place au *Centre Suisse de la Maladie de Huntington*.

La chorée peut être améliorée par un traitement médicamenteux [38]. L'utilisation en première ligne de neuroleptiques comme la risperidone, l'olanzapine, l'aripiprazole ou le tiapride est recommandée [39]. En l'absence d'étude montrant la supériorité d'un médicament, le choix varie d'un médecin à l'autre. On commencera par de faibles doses et restera attentif aux effets secondaires de ces molécules, notamment le parkinsonisme pour nombre d'entre elles. Dans les cas de chorée sévère, la tétrabénazine, un dépléteur central de la dopamine, pourra être introduite. Ce médicament est d'ailleurs le seul approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour la chorée dans la MH. La prescription de tétrabénazine en première ligne est ainsi préconisée par certains experts mais prise en charge en Suisse uniquement en deuxième intention sur prescription par un neurologue spécialisé [39]. Dans les cas de dépression, psychose ou agressi-

tivité concomitante, outre les antidépresseurs, un neuroleptique, agissant à la fois sur la chorée et le problème psychiatrique, sera indiqué. Dans les stades avancés, des myorelaxants ou benzodiazépines peuvent s'avérer utiles pour améliorer la dystonie. Parmi les mesures non médicamenteuses, la physiothérapie est fortement recommandée à tous les stades de la maladie [40]. Par exemple, elle permet de travailler l'équilibre et de diminuer le risque de chute. Les guidelines de la EHDN (*European Huntington's Disease Network*) expliquent comment adapter au mieux les exercices à chaque stade [41]. Pour la dysphagie, une évaluation et conseils d'un spécialiste ORL expérimenté permettent souvent d'améliorer la déglutition et de diminuer la fréquence des fausses routes. Lorsque ces mesures deviennent insuffisantes, la nutrition par gastrostomie endoscopique percutanée (PEG) prévient les complications de type broncho-aspiration et étouffement. L'indication à cette intervention doit toutefois être posée avec précaution et être le fruit d'une discussion avec le patient et sa famille, tenant compte des souhaits pour la phase actuelle et des intentions de fin de vie.

Il n'y a pas de traitement reconnu des troubles cognitifs dans la MH. Une évaluation neuropsychologique est souvent proposée dans le cadre du suivi et peut s'avérer utile pour justifier des adaptations professionnelles ou demande de rente. Les tests neuropsychologiques peuvent également donner une bonne indication sur l'aptitude à la conduite automobile [42]. Cette question doit d'ailleurs être abordée assez tôt avec le patient et sa famille pour prévenir les accidents. Lorsqu'il est difficile de se prononcer ou qu'il y a désaccord entre le patient et le médecin, un test de conduite peut permettre de trancher. Par manque d'études spécifiques à la MH, le traitement des troubles psychiatriques suit souvent les guidelines généraux. Une étude regroupant des avis d'experts suggère comme premier choix la prescription d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine combinée à une thérapie comportementale dans les troubles obsessionnels compulsifs associés à la MH [43]. Pour les comportements agressifs, les neuroleptiques associés à une thérapie comportementale sont recommandés. En cas d'irritabilité accompagnée d'anxiété ou de dépression, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine seront par contre privilégiés [44].

Perspectives futures

Aucun des essais thérapeutiques effectués jusqu'ici n'a prouvé son efficacité à modifier le cours de la maladie [45]. La compréhension actuelle des mécanismes

Correspondance:
Dr Christian Wider
Centre Hospitalier Universitaire
Vaudois
CHUV BH10, Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
christian.wider[at]chuv.ch

moléculaires impliqués dans la MH et la présence de nombreux modèles animaux sont de bon augure pour le développement de futurs traitements. De plus, les études observationnelles à large échelle telles que Track-HD, Predict-HD et REGISTRY ont permis de caractériser plus précisément le phénotype et l'évolution de la maladie d'un point de vue clinique, radiologique et biologique [46, 47]. Ces données sont utilisées dans la recherche de biomarqueurs, nécessaires lors des essais cliniques évaluant l'efficacité de nouvelles molécules [15, 48]. A l'heure actuelle, plusieurs traitements expérimentaux comme le laquinimod, la pridopidine, les inhibiteurs de la phosphodiesterase 10A et la cystéamine sont testés. De nombreuses cibles moléculaires thérapeutiques potentielles faisant l'objet de recherche préclinique sont décrites en détail par Wild et al. [49]. Parmi ces approches, la thérapie génique par ARN interférents est développée, notamment au Département des Neurosciences Cliniques du CHUV à Lausanne. De courtes séquences de nucléotides modifiés (ARN interférents) sont conçues spécifiquement pour se fixer à l'ARN messager de la huntingtine mutée et stopper sa traduction en protéine. Ils seront incorporés à des vecteurs viraux qui faciliteront leur pénétration dans les neurones du striatum. Cette technique a déjà montré d'excellents résultats sur des modèles murins [50–52] et les premiers essais cliniques sont prévus dans les années à venir. En outre, une étude multicentrique pour le traitement des mouvements anormaux par stimulation cérébrale profonde est en cours.

L'essentiel pour la pratique

La MH est une pathologie héréditaire dégénérative de transmission autosomique dominante associant une atteinte motrice, cognitive et psychiatrique. Elle est causée par une expansion anormalement longue (>35) de répétitions CAG dans le gène de la huntingtine. L'âge de début est en partie déterminé par le nombre de répétitions. La suspicion de MH se base sur un tableau clinique évocateur et une anamnèse familiale positive. Les mouvements choréiques mais également la pauvreté, l'irrégularité des mouvements volontaires peuvent mettre sur la piste du diagnostic. Les troubles de la marche et de l'équilibre apparaissent souvent plus tard. L'atteinte cognitive touche principalement le domaine exécutif, et les troubles psychiatriques les plus caractéristiques sont l'irritabilité/agressivité, l'anxiété, la dépression, l'apathie et les troubles obsessionnels compulsifs. Il est recommandé de référer les patients avec suspicion de MH à un centre spécialisé dans le diagnostic, les aspects de conseil génétique, ainsi que le suivi de cette maladie. Plusieurs traitements s'avèrent efficaces contre certains symptômes moteurs, comme la chorée, et psychiatriques. Toutefois, aucune de ces approches ne modifie le cours de la maladie et le patient décède après une à deux décennies d'évolution. Cependant, les mécanismes pathogéniques faisant le lien entre l'anomalie génétique et la présentation clinique sont de mieux en mieux compris et de nouvelles cibles moléculaires thérapeutiques ont été identifiées. En particulier, les progrès dans le domaine de la thérapie génique offrent des perspectives prometteuses.

tériser plus précisément le phénotype et l'évolution de la maladie d'un point de vue clinique, radiologique et biologique [46, 47]. Ces données sont utilisées dans la recherche de biomarqueurs, nécessaires lors des essais cliniques évaluant l'efficacité de nouvelles molécules [15, 48]. A l'heure actuelle, plusieurs traitements expérimentaux comme le laquinimod, la pridopidine, les inhibiteurs de la phosphodiesterase 10A et la cystéamine sont testés. De nombreuses cibles moléculaires thérapeutiques potentielles faisant l'objet de recherche préclinique sont décrites en détail par Wild et al. [49]. Parmi ces approches, la thérapie génique par ARN interférents est développée, notamment au Département des Neurosciences Cliniques du CHUV à Lausanne. De courtes séquences de nucléotides modifiés (ARN interférents) sont conçues spécifiquement pour se fixer à l'ARN messager de la huntingtine mutée et stopper sa traduction en protéine. Ils seront incorporés à des vecteurs viraux qui faciliteront leur pénétration dans les neurones du striatum. Cette technique a déjà montré d'excellents résultats sur des modèles murins [50–52] et les premiers essais cliniques sont prévus dans les années à venir. En outre, une étude multicentrique pour le traitement des mouvements anormaux par stimulation cérébrale profonde est en cours.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

Photo de couverture

© Mekcar | Dreamstime.com

Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

Literatur / Références

- Walker, F.O., Huntington's disease. *Lancet*, 2007. 369(9557): p. 218-28.
- Gusella, J.F., N.S. Wexler, P.M. Conneally, S.L. Naylor, M.A. Anderson, R.E. Tanzi, et al., A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*, 1983. 306(5940): p. 234-8.
- A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell*, 1993. 72(6): p. 971-83.
- Langbehn, D.R., R.R. Brinkman, D. Falush, J.S. Paulsen, M.R. Hayden, and G. International Huntington's Disease Collaborative, A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. *Clin Genet*, 2004. 65(4): p. 267-77.
- Duyao, M., C. Ambrose, R. Myers, A. Novelletto, F. Persichetti, M. Frontali, et al., Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat Genet*, 1993. 4(4): p. 387-92.
- Telenius, H., E. Almqvist, B. Kremer, N. Spence, F. Squitieri, K. Nichol, et al., Somatic mosaicism in sperm is associated with intergenerational (CAG)_n changes in Huntington disease. *Hum Mol Genet*, 1995. 4(2): p. 189-95.
- Hendricks, A.E., J.C. Latourelle, K.L. Lunetta, L.A. Cupples, V. Wheeler, M.E. MacDonald, et al., Estimating the probability of de novo HD cases from transmissions of expanded penetrant CAG alleles in the Huntington disease gene from male carriers of high normal alleles (27-35 CAG). *Am J Med Genet A*, 2009. 149A(7): p. 1375-81.
- Vonsattel, J.P. and M. DiFiglia, Huntington disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1998. 57(5): p. 369-84.
- Macdonald, V. and G. Halliday, Pyramidal cell loss in motor cortices in Huntington's disease. *Neurobiol Dis*, 2002. 10(3): p. 378-86.
- Gil, J.M. and A.C. Rego, Mechanisms of neurodegeneration in Huntington's disease. *Eur J Neurosci*, 2008. 27(11): p. 2803-20.
- Michalik, A. and C. Van Broeckhoven, Pathogenesis of polyglutamine disorders: aggregation revisited. *Hum Mol Genet*, 2003. 12 Spec No 2: p. R173-86.
- Dorsey, E.R., C.A. Beck, K. Darwin, P. Nichols, A.F. Brocht, K.M. Biglan, et al., Natural history of Huntington disease. *JAMA Neurol*, 2013. 70(12): p. 1520-30.
- Harper, B., Huntington disease. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 2005. 98(12): p. 550-550.
- Tabrizi, S.J., R.I. Scahill, A. Durr, R.A. Roos, B.R. Leavitt, R. Jones, et al., Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. *Lancet Neurol*, 2011. 10(1): p. 31-42.
- Ross, C.A., E.H. Aylward, E.J. Wild, D.R. Langbehn, J.D. Long, J.H. Warner, et al., Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat Rev Neurol*, 2014. 10(4): p. 204-16.
- Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov Disord*, 1996. 11(2): p. 136-42.
- McCusker, E.A., D.G. Gunn, E.A. Epping, C.T. Loy, K. Radford, J. Griffith, et al., Unawareness of motor phenocopy in Huntington disease. *Neurology*, 2013. 81(13): p. 1141-7.
- Leigh, R.J., S.A. Newman, S.E. Folstein, A.G. Lasker, and B.A. Jensen, Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. *Neurology*, 1983. 33(10): p. 1268-75.
- Nance, M.A. and R.H. Myers, Juvenile onset Huntington's disease--clinical and research perspectives. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2001. 7(3): p. 153-7.
- Snowden, J., D. Craufurd, H. Griffiths, J. Thompson, and D. Neary, Longitudinal evaluation of cognitive disorder in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 2001. 7(1): p. 33-44.
- Pillon, B., B. Deweer, Y. Agid, and B. Dubois, Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Arch Neurol*, 1993. 50(4): p. 374-9.
- Anderson, K.E. and K.S. Marder, An overview of psychiatric symptoms in Huntington's disease. *Curr Psychiatry Rep*, 2001. 3(5): p. 379-88.
- van Duijn, E., E.M. Kingma, and R.C. van der Mast, Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2007. 19(4): p. 441-8.
- Wetzel, H.H., C.R. Gehl, L. Dellefave-Castillo, J.F. Schifman, K.M. Shannon, J.S. Paulsen, et al., Suicidal ideation in Huntington disease: the role of comorbidity. *Psychiatry Res*, 2011. 188(3): p. 372-6.
- Hubers, A.A., N. Reedecker, E.J. Giltay, R.A. Roos, E. van Duijn, and R.C. van der Mast, Suicidality in Huntington's disease. *J Affect Disord*, 2012. 136(3): p. 550-7.
- Duan, W., M. Jiang, and J. Jin, Metabolism in HD: still a relevant mechanism? *Mov Disord*, 2014. 29(11): p. 1366-74.
- Siesling, S., M. Vegter-van de Vlis, M. Losekoot, R.D. Belfroid, J.A. Maat-Kievit, H.P. Kremer, et al., Family history and DNA analysis in patients with suspected Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000. 69(1): p. 54-9.
- Kremer, B., P. Goldberg, S.E. Andrew, J. Theilmann, H. Telenius, J. Zeisler, et al., A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med*, 1994. 330(20): p. 1401-6.
- Aylward, E.H., B.F. Sparks, K.M. Field, V. Yallapragada, B.D. Shpritz, A. Rosenblatt, et al., Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington disease. *Neurology*, 2004. 63(1): p. 66-72.
- Feigin, A., K.L. Leenders, J.R. Moeller, J. Missimer, G. Kuenig, P. Spetsieris, et al., Metabolic network abnormalities in early Huntington's disease: an [(18)F]FDG PET study. *J Nucl Med*, 2001. 42(11): p. 1591-5.
- Martino, D., M. Stamelou, and K.P. Bhatia, The differential diagnosis of Huntington's disease-like syndromes: 'red flags' for the clinician. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84(6): p. 650-6.
- Hensman Moss, D.J., M. Poulter, J. Beck, J. Hehir, J.M. Polke, T. Campbell, et al., C9orf72 expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. *Neurology*, 2014. 82(4): p. 292-9.
- Lewis, V., S. Collins, A.F. Hill, A. Boyd, C.A. McLean, M. Smith, et al., Novel prion protein insert mutation associated with prolonged neurodegenerative illness. *Neurology*, 2003. 60(10): p. 1620-4.
- Margolis, R.L., S.E. Holmes, A. Rosenblatt, L. Gourley, E. O'Hearn, C.A. Ross, et al., Huntington's Disease-like 2 (HDL2) in North America and Japan. *Ann Neurol*, 2004. 56(5): p. 670-4.
- Tibben, A., Predictive testing for Huntington's disease. *Brain Res Bull*, 2007. 72(2-3): p. 165-71.
- MacLeod, R., A. Tibben, M. Frontali, G. Evers-Kiebooms, A. Jones, A. Martinez-Descales, et al., Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease. *Clin Genet*, 2013. 83(3): p. 221-31.
- Almqvist, E.W., M. Bloch, R. Brinkman, D. Craufurd, and M.R. Hayden, A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet*, 1999. 64(5): p. 1293-304.
- Burgunder, J.M., Recent advances in the management of choreas. *Ther Adv Neurol Disord*, 2013. 6(2): p. 117-27.
- Burgunder, J.M., M. Guttman, S. Perlman, N. Goodman, D.P. van Kammen, and L. Goodman, An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Chorea in Huntington's Disease. *PLoS Curr*, 2011. 3: p. RRN1260.
- Bohlen, S., C. Ekwall, K. Hellstrom, H. Vesterlin, M. Bjornefur, L. Wiklund, et al., Physical therapy in Huntington's disease--toward objective assessments? *Eur J*

- Neurol, 2013. 20(2): p. 389-93.
41. Quinn, L., Busse, M., Physiotherapy clinical guidelines for Huntington's disease. *Neurodegenerative Dis Manage*, 2012(2): p. 21-31.
 42. Hennig, B.L., R.F. Kaplan, A.E. Nowicki, J.E. Barclay, and A.G. Gertsberg, We can predict when driving is no longer safe for people who have HD using standard neuropsychological measures. *J Huntingtons Dis*, 2014. 3(4): p. 351-3.
 43. Anderson, K., D. Craufurd, M.C. Edmondson, N. Goodman, M. Groves, E. van Duijn, et al., An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Obsessive-Compulsive Behaviors in Huntington's Disease. *PLoS Curr*, 2011. 3: p. RRN1261.
 44. Groves, M., E. van Duijn, K. Anderson, D. Craufurd, M.C. Edmondson, N. Goodman, et al., An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Irritability in Huntington's Disease. *PLoS Curr*, 2011. 3: p. RRN1259.
 45. Mestre, T., J. Ferreira, M.M. Coelho, M. Rosa, and C. Sampaio, Therapeutic interventions for disease progression in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(3): p. CD006455.
 46. Paulsen, J.S., D.R. Langbehn, J.C. Stout, E. Aylward, C.A. Ross, M. Nance, et al., Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. 79(8): p. 874-80.
 47. Tabrizi, S.J., D.R. Langbehn, B.R. Leavitt, R.A. Roos, A. Durr, D. Craufurd, et al., Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol*, 2009. 8(9): p. 791-801.
 48. Scahill, R.I., E.J. Wild, and S.J. Tabrizi, Biomarkers for Huntington's disease: an update. *Expert Opin Med Diagn*, 2012. 6(5): p. 371-5.
 49. Wild, E.J. and S.J. Tabrizi, Targets for future clinical trials in Huntington's disease: what's in the pipeline? *Mov Disord*, 2014. 29(11): p. 1434-45.
 50. Ruiz, M. and N. Deglon, Viral-mediated overexpression of mutant huntingtin to model HD in various species. *Neurobiol Dis*, 2012. 48(2): p. 202-11.
 51. Stanek, L.M., S.P. Sardi, B. Mastis, A.R. Richards, C.M. Treleaven, T. Taksir, et al., Silencing mutant huntingtin by adeno-associated virus-mediated RNA interference ameliorates disease manifestations in the YAC128 mouse model of Huntington's disease. *Hum Gene Ther*, 2014. 25(5): p. 461-74.
 52. Kordasiewicz, H.B., L.M. Stanek, E.V. Wancewicz, C. Mazur, M.M. McAlonis, K.A. Pytel, et al., Sustained therapeutic reversal of Huntington's disease by transient repression of huntingtin synthesis. *Neuron*, 2012. 74(6): p. 1031-44.