

RÉFÉRENCES

- BERRÉBI A, ASSOULINE C, AYOUBI JM et al. Les infections à HTLV. *In* : A Berrébi, C Assouline, M Rolland. Maladies infectieuses courantes à transmission materno-fœtale. Rueil-Malmaison, Doin, 2000 : 168-169.
- CARLES G, TORTEVOYE P, TUPPIN P et al. Infection à HTLV-I et grossesse. *J Gynécol Obstét Biol Reprod (Paris)*, 2004, 33 : 14-20.
- HINO S. Maternal-infant transmission of HTLV-I : implication for disease. *In* : WA Blattner. Human retrovirology HTLV. New York, Raven Press, 1990 : 363-376.
- KINOSHITA K, AMAGASAKI T, HINO S. Milk-borne transmission of HTLV-I from carrier mothers to their children. *Jpn J Cancer Res*, 1987, 78 : 674-680.
- SATOW Y, HASHIDO M, ISHIKAWA K et al. Detection of HTLV-I antigen in peripheral and cord blood lymphocytes from carrier mothers. *Lancet*, 1991, 338 : 915-916.
- YOSHINAGA M, YASHIKI S, OKI T et al. A maternal risk factor for mother-to-child HTLV-I transmission : viral antigen-producing capacities in culture of peripheral blood and breast milk cells. *Jpn J Cancer Res*, 1995, 86 : 649-654.

HUNTINGTON (MALADIE DE)

L'affection

La maladie de Huntington, ou chorée de Huntington, est une affection neuro-dégénérative du système nerveux central à transmission autosomique dominante. Sa *prévalence* est d'environ 1 pour 5 000 en France. La mutation correspond à l'expansion d'un trinuéclotide répété sur le gène responsable. Ce gène, situé sur le chromosome 4, code la huntingtine et sa fonction est inconnue. Des néomutations sont possibles mais rares. Plus le nombre de triplets répétés est grand, plus le début de la maladie est précoce, mais cela ne permet pas de prédire l'âge de survenue à l'échelle individuelle. Le phénomène d'anticipation a surtout lieu lors de la transmission paternelle et correspond à une maladie plus sévère et plus précoce dans les générations successives.

Les hommes et les femmes sont indistinctement touchés. La maladie débute le plus souvent chez l'adulte, à un âge variable. Dans moins de 10 p. 100 des cas, elle débute avant 20 ans (avec parfois une épilepsie). Il existe également des formes plus tardives après 50 ans, en général moins sévères. Les premiers *symptômes* correspondent à des troubles neurologiques moteurs (syndrome choréique) ou à des troubles psychiatriques (syndrome dépressif, troubles du comportement et de la personnalité). Les troubles moteurs progressent avec une dysarthrie, des troubles de déglutition, une bradykinésie, une rigidité, une dystonie, une hyperréflexie, des troubles oculomoteurs et entraînent des chutes. Parallèlement, une démence s'installe avec un déclin cognitif, des troubles de la mémoire, de la concentration, de l'attention et visuospatiaux. Les troubles psychiques s'aggravent avec, parfois, un syndrome psychotique, une agressivité, une désinhibition ou un suicide. Dans les stades plus avancés, le patient peut être dépendant et mutique.

L'imagerie cérébrale par tomodensitométrie ou IRM peut montrer des lésions des noyaux gris centraux (atrophie de la tête des noyaux caudés). L'examen neuropsychologique met en évidence la démence sous-corticofrontale. L'histoire

familiale permet d'orienter le diagnostic et l'analyse moléculaire de le confirmer (test prédictif ou recherche de la mutation elle-même). Dans de rares cas, la mutation n'est pas mise en évidence, suggérant une hétérogénéité génétique (les mutations du gène *Huntington disease-like 2* ou du gène *prion related protein* peuvent alors être retrouvées).

Le *traitement* est symptomatique, faisant appel aux neuroleptiques pour les mouvements anormaux et, le cas échéant, aux antidépresseurs. Le suivi neurologique et psychiatrique doit être régulier. La prise en charge est difficile du fait des troubles moteurs et intellectuels chez un patient jeune, que ce soit à domicile ou en institution. La prise en charge psychosociale est primordiale. Le décès survient en général au bout de 10 à 20 ans d'évolution. Les traitements par greffe de cellules embryonnaires ou génétiquement modifiées sont en cours d'évaluation.

Ses effets sur la grossesse

Si l'un des parents est hétérozygote, la probabilité que l'enfant soit atteint est de 50 p. 100.

Le *diagnostic présymptomatique* est possible et ne se conçoit que chez un adulte cliniquement indemne et qui souhaite connaître son véritable statut. En l'absence de thérapeutique efficace, ce diagnostic ne doit être pratiqué que chez des patients dont les motivations ont été élaborées et qui seront capables de faire face à un résultat même défavorable, ce qui est d'autant plus difficile que ces patients peuvent présenter des troubles cognitifs et psychiatriques.

Le *diagnostic prénatal* peut être demandé par un couple dont l'un des membres est porteur ; il faut pour cela qu'un test présymptomatique ait été pratiqué chez le membre à risque du couple. Le diagnostic prénatal ne devrait être réalisé que s'il conduit à une interruption médicale de grossesse en cas de résultat défavorable. Sinon ce test correspondrait en réalité à un diagnostic présymptomatique effectué chez un mineur. Une biopsie des villosités chorales au premier trimestre de la grossesse ou une amniocentèse vers 16 SA permettent l'analyse génétique (risque de fausse couche de 1 à 2 p. 100 lors d'une biopsie de trophoblaste et de 0,5 à 1 p. 100 lors d'une amniocentèse). Un cas de diagnostic prénatal effectué à partir d'ADN foetal contenu dans le plasma maternel à la 13^e SA a été décrit.

Exceptionnellement, un *test d'exclusion* peut être pratiqué si le membre à risque du couple ne souhaite pas connaître son statut réel. Trois naissances ont eu lieu chez trois couples à risque après un test d'exclusion pré-implantatoire. Dans l'un des cas, le statut a été confirmé par un diagnostic prénatal, ce qu'ont refusé les deux autres couples. L'un des enfants (dont le statut génétique pour la maladie de Huntington n'a pas été confirmé par un diagnostic prénatal) présentait des anomalies congénitales cardiaques qui ont été traitées avec succès par chirurgie au 5^e jour post-natal.

La fertilité ne semble pas réduite, mais les patients ont généralement moins d'enfants que la moyenne, en raison probablement du risque connu de transmission à la descendance. Plusieurs cas de jumeaux monozygotes avec une évolution différente de la maladie ont été décrits, montrant l'influence des facteurs non génétiques.

Les *neuroleptiques* pris pendant la grossesse peuvent induire un syndrome extrapyramidal chez le nouveau-né, avec imprégnation atropinique pour les

phénothiazines avec tachycardie, rétention urinaire, hyperexcitabilité et retard d'émission du méconium. Il convient de passer en monothérapie quand c'est possible ou de diminuer très progressivement les doses avant l'accouchement. La tétrabénazine, qui a récemment obtenu l'AMM pour les mouvements anormaux de la maladie de Huntington, est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement (les bénéfices et risques sont à évaluer avec des spécialistes).

L'exposition in utero aux *antidépresseurs* imipraminiques et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comporte un risque de détresse respiratoire avec imprégnation atropinique et hyperexcitabilité du nouveau-né. Certains sont autorisés pendant la grossesse, comme la fluoxétine, dont l'utilisation doit cependant être prudente en fin de gestation (demi-vie d'élimination très longue).

Le taux de malformations est 2 à 3 fois plus important lors de prise d'anti-épileptiques pendant la grossesse : fentes labiales, malformations cardiovasculaires, anomalies de fermeture du tube neural... La part respective du traitement et de l'épilepsie elle-même n'est pas établie. Si le traitement doit être maintenu (acide valproïque, carbamazépine), la prise d'acide folique est conseillée, sans preuve d'efficacité, 2 mois avant et 1 mois après la conception (avec surveillance échographique).

L'IRM sans produit de contraste est possible pendant la grossesse, excepté au premier trimestre ; la tomodynamométrie est, si possible, à éviter, surtout en début de grossesse (irradiation faible si effectuée).

En définitive, la grossesse est possible chez une patiente atteinte d'une maladie de Huntington pas trop évoluée. Elle doit être étroitement surveillée par un psychiatre, un neurologue et un obstétricien, afin d'adapter au mieux la prise en charge et le traitement. L'*accouchement* doit avoir lieu avec un anesthésiste entraîné. En effet, l'*anesthésie* doit être prudente du fait des troubles neurologiques possibles, avec trouble de la déglutition, neuropathies, risques de spasmes et d'épilepsie (dans les formes juvéniles principalement). L'anesthésie locorégionale peut être compliquée en cas de mouvements anormaux. Un suivi psychosocial en post-partum est nécessaire, surtout en cas de pathologie avancée (soins adaptés au nouveau-né).

Les effets de la grossesse sur l'affection

Les descriptions de grossesses associées à la maladie de Huntington sont très rares. Un article de 1956 évoque l'aggravation de la pathologie pendant la gestation.

Les troubles psychiques peuvent être modifiés par la grossesse : les troubles psychiatriques chroniques ont tendance à s'améliorer pendant la gestation (dans la population générale), mais le risque de dépression et de psychose du post-partum est important.

Certains troubles moteurs peuvent être aggravés par la grossesse.



À retenir

- La maladie de Huntington est une affection neurodégénérative du système nerveux central à transmission autosomique dominante. Elle est caractérisée par des troubles neurologiques moteurs et des troubles psychiatriques qui s'aggravent progressivement, avec une démence, puis une dépendance. Le traitement est uniquement symptomatique et le décès survient en général au bout de 10 à 20 ans d'évolution.

- Si l'un des parents est hétérozygote, la probabilité que l'enfant soit atteint est de 50 p. 100. Le diagnostic prénatal est possible.
- Les descriptions de grossesses associées à la maladie de Huntington sont très rares. Un article de 1956 évoque l'aggravation de la pathologie pendant la grossesse. La grossesse est possible chez une patiente atteinte d'une maladie de Huntington pas trop évoluée. Elle doit être étroitement surveillée par un psychiatre, un neurologue et un obstétricien, afin d'adapter au mieux la prise en charge et le traitement.
- L'accouchement doit avoir lieu avec un anesthésiste entraîné, car l'anesthésie doit être prudente du fait des troubles neurologiques possibles. L'anesthésie locorégionale peut être compliquée en cas de mouvements anormaux.
- Un suivi psychosocial en post-partum est nécessaire, surtout en cas de pathologie avancée (soins adaptés au nouveau-né). Les troubles psychiques peuvent en effet être modifiés par la grossesse et le post-partum.

RÉFÉRENCES

- ANCA MH, GAZIT E, LOEWENTHAL R et al. Different phenotypic expression in monozygotic twins with Huntington disease. *Am J Med Genet A*, 2004, 124 : 89-91.
- EVERS-KIEBOOMS G, NYS K, HARPER P et al. Predictive DNA-testing for Huntington's disease and reproductive decision making : a European collaborative study. *Eur J Hum Genet*, 2002, 10 : 167-176.
- JASPER MJ, HU DG, LIEBELT J et al. Singleton births after routine preimplantation genetic diagnosis using exclusion testing (D4S43 and D4S126) for Huntington's disease. *Fertil Steril*, 2006, 85 : 597-602.
- OLIVER JE. Abortion and Huntington's chorea. *Br Med J*, 1968, 1 : 576-577.
- SPENGLER M. Aggravation of Huntington's chorea in pregnancy. *Schweiz Med Wochenschr*, 1956, 86 : 931-932.

HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE HOMOZYGOTE

L'affection

L'hypercholestérolémie familiale homozygote, ou xanthomatose hypercholestérolémique familiale, est une maladie congénitale grave causée par un déficit total en récepteurs hépatiques des LDL. La *prévalence* est de 1 pour 1 000 000. La transmission des mutations causales se fait sur le mode dominant. L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote est plus fréquente (1 pour 500) et moins sévère. Il existe un déficit partiel en récepteurs des LDL.

L'hypercholestérolémie familiale homozygote est caractérisée par une hypercholestérolémie sévère (entre 6 et 12 g/l) à LDL-cholestérol, responsable de *manifestations cliniques* survenant dès l'enfance à type de xanthomes cutanés et d'atteintes coronaires. L'atteinte cardiaque est responsable d'une mortalité précoce (avant 30 ans) par infarctus du myocarde.

Contrairement à la forme hétérozygote, les mesures diététiques et médicamenteuses (statines et colestyramine) n'ont aucun effet sur l'évolution de la maladie. La réalisation d'un shunt portosystémique permet de réduire la synthèse hépatique en LDL-cholestérol mais reste insuffisante pour freiner l'évolu-