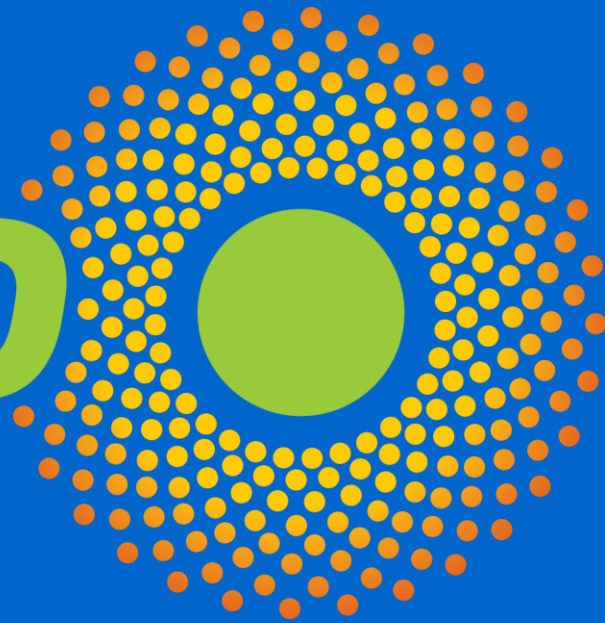


Enroll-HD



Que puis-je faire contre la maladie ?

Participer à ENROLL

10 novembre 2018

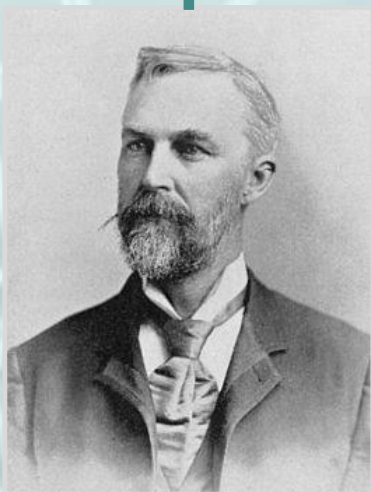
Pr. Christine VERELLEN – DUMOULIN, Dr Michel DUPUIS

IPG Gosselies Belgique

christine.verellen.dumoulin@ipg.be



1872



Georges Huntington

1983



James Gusella



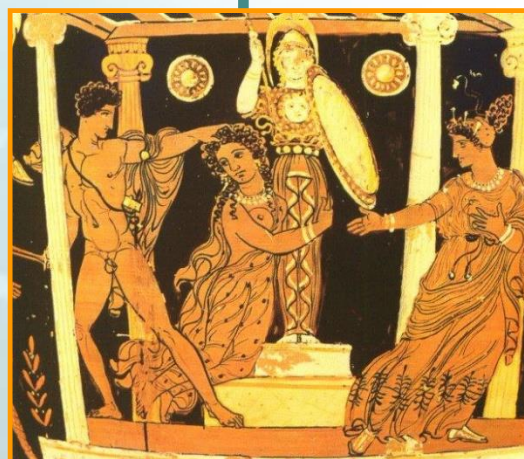
Nancy Wexler

1993

1994



Peter Harper



Cassandra

Diagnostic génétique

1993

Mutation causale

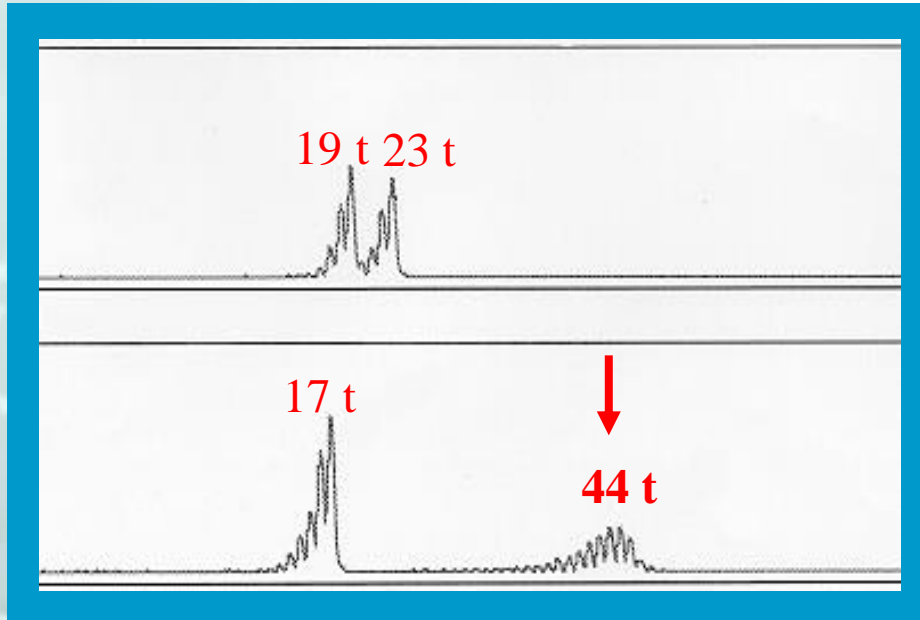


Expansion instable de la répétition CAG du premier exon du gène de la ***Huntingtine*** (HTT)

Clinique :

- *Troubles moteurs*
- *Troubles cognitifs*
- *Troubles du comportement*

La maladie de Huntington



Contrôle normal

19 triplets

23 triplets

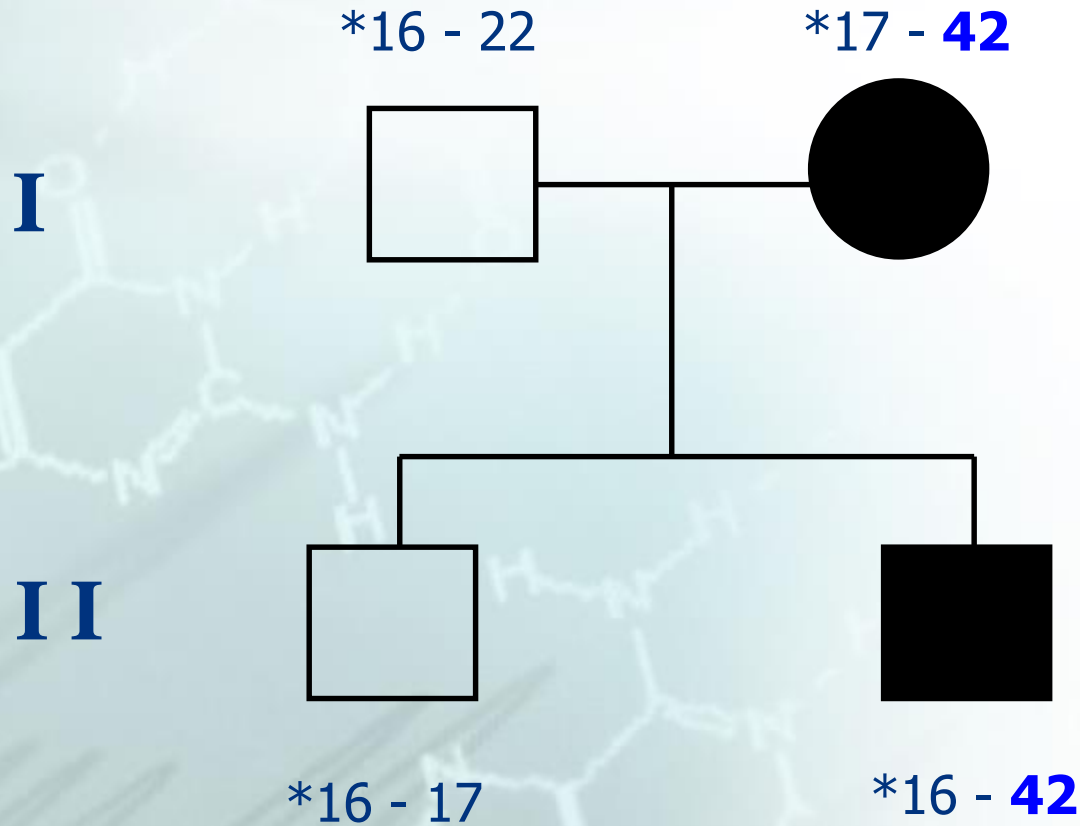
Contrôle atteint

17 triplets

44 triplets

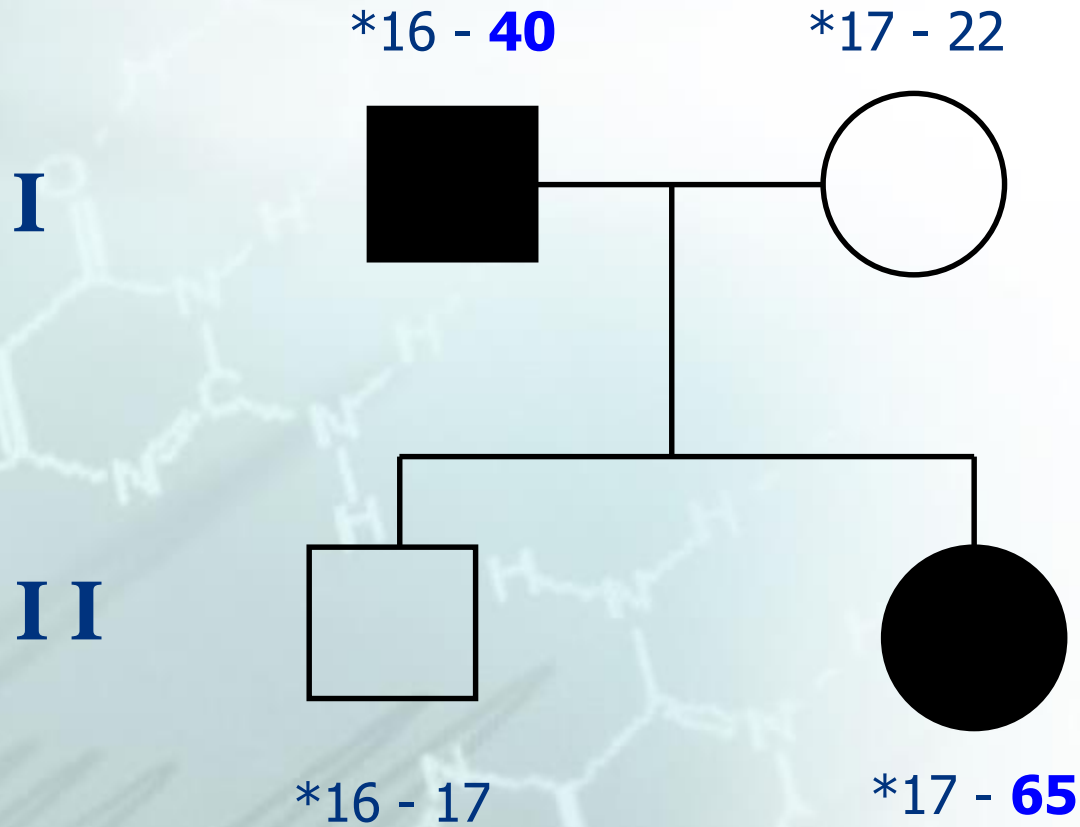
Mise en évidence de triplets CAG avec les couples d'amorces HD1-HD2 (Gene Scan)

Transmission autosomique dominante classique



* Nombre de CAG

L'anticipation



* Nombre de CAG

Interprétation des analyses génétiques

NOMBRE DE REPETITIONS CAG	CLINIQUE
Moins que 27	Normal : les personnes ne risquent pas de développer la maladie, ni leurs enfants.
27-35	« Zone intermédiaire » : les personnes ne risquent pas de développer la maladie eux-mêmes mais leurs enfants pourraient être à risque de recevoir un gène anormal et de développer la maladie
36-39	« Zone grise » : les personnes elles-mêmes peuvent développer ou ne pas développer la maladie. Leurs enfants sont à risque de recevoir un gène anormal et de développer la maladie.
Egal ou plus que 40	Pathologique : les personnes développeront elles-mêmes la maladie à un moment donné. Leurs enfants sont à risque de développer la maladie.



Special Feature

Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease

MacLeod R, Tibben A, Frontali M, Evers-Kiebooms G, Jones A, Martinez-Descales A, Roos RA and Editorial Committee and Working Group 'Genetic Testing Counselling' of the European Huntington Disease Network. Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease

Clin Genet 2012. © John Wiley & Sons A/S, 2012

1995

2003



Bernard Landwehrmeyer

Mission

Faire avancer les connaissances dans la maladie de Huntington en soutenant les efforts scientifiques et cliniques pour développer et réaliser des essais thérapeutiques [en vue d'améliorer la qualité de vie des personnes touchées par la maladie de Huntington].



EUROPEAN **HUNTINGTON'S DISEASE** NETWORK

Le réseau Européen de la **maladie de Huntington**

LE REGISTRE

DE LA MALADIE DE HUNTINGTON

**Une opportunité
pour les familles
de participer à la recherche**



Nécessité de disposer d'informations cliniques précises

Age de début

- **Troubles cognitifs ?**
- **Mouvements ?**
- **Problèmes émotionnels ?**

Évolution de la maladie

- **Comment mesurer de façon valable, càd quantifiable, l'évolution ?**
- **Quelles sont les meilleures échelles d'évaluation ?**

Objectifs:

- Obtenir des données sur **l'histoire naturelle de la maladie**
- Définir les **caractéristiques phénotypiques** de la population HD européenne.
- **Corréler les caractéristiques cliniques** avec des facteurs génétiques ("modificateurs génétiques"), avec des données obtenues en faisant des prélèvements de sang et d'urine ("biomarqueurs liquides") et avec des données d'imagerie médicale ("biomarqueurs secs").
- Activer **l'identification et le recrutement de personnes pouvant participer à des essais**



Objectifs:

- Mieux connaître la **vie quotidienne des personnes malades et de leurs proches.**
- Faire des **projets de futures recherches** (études d'observation et d'intervention ayant pour but une meilleure prise en charge des symptômes de la maladie, mais aussi de retarder le commencement ou de ralentir la progression de la MH).
- Développer de nouvelles actions pour **détecter et/ou prédire l'apparition et l'évolution de la maladie**, ainsi qu'améliorer les outils existants.



Registry facilite:

- La mise en place **d'essais thérapeutiques**.
- L'identification de **facteurs génétiques, biologiques et environnementaux modificateurs** de la MH
- L'identification de **marqueurs biologiques** de la MH plus précis et plus fiables.
- L'analyse des **médicaments utilisés** pour gérer les symptômes de la MH.
- L'évaluation des **maladies concomitantes** (comorbidité) qui pourraient être plus ou moins communes dans la maladie de Huntington.
- L'étude de **populations rarement atteintes** par la MH (par exemple formes juvéniles de la MH).



Groupes de travail

- △ Biomarqueurs *
- △ Economie de la santé
- △ Forme juvénile de la maladie *
- △ Gènes modificateurs *
- △ Imagerie
- △ Phénotype comportemental
- △ Test génétique
et conseil génétique *
- △ Phénotype cognitif *
- △ Phénotype moteur
- △ Qualité de la vie
- △ Standard de traitement
- △ Traitement neuro protecteur
- △ Traitement symptomatique
- △ Banque de cerveau

Discrepancies in reporting the CAG repeat lengths for Huntington's disease

Oliver W Quarrell^{*1}, Olivia Handley², Kirsty O'Donovan¹, Christine Dumoulin³, Maria Ramos-Arroyo⁴, Ida Biunno⁵, Peter Bauer⁶, Margaret Kline⁷ and G Bernhard Landwehrmeyer⁸ on behalf of the European Huntington's Disease Network

Huntington's disease results from a CAG repeat expansion within the *Huntingtin* gene; this is measured routinely in diagnostic laboratories. The European Huntington's Disease Network REGISTRY project centrally measures CAG repeat lengths on fresh samples; these were compared with the original results from 121 laboratories across 15 countries. We report on 1326 duplicate results; a discrepancy in reporting the upper allele occurred in 51% of cases, this reduced to 13.3% and 9.7% when we applied acceptable measurement errors proposed by the American College of Medical Genetics and the Draft European Best Practice Guidelines, respectively. Duplicate results were available for 1250 lower alleles; discrepancies occurred in 40% of cases. Clinically significant discrepancies occurred in 4.0% of cases with a potential unexplained misdiagnosis rate of 0.3%. There was considerable variation in the discrepancy rate among 10 of the countries participating in this study. Out of 1326 samples, 348 were re-analysed by an accredited diagnostic laboratory, based in Germany, with concordance rates of 93% and 94% for the upper and lower alleles, respectively. This became 100% if the acceptable measurement errors were applied. The central laboratory correctly reported allele sizes for six standard reference samples, blind to the known result. Our study differs from external quality assessment (EQA) schemes in that these are duplicate results obtained from a large sample of patients across the whole diagnostic range. We strongly recommend that laboratories state an error rate for their measurement on the report, participate in EQA schemes and use reference materials regularly to adjust their own internal standards.

European Journal of Human Genetics (2012) 20, 20–26



Oliver W Quarrell
Kirsty O'Donovan



Ida Biunno



Olivia Handley



Peter Bauer



Christine Verellen-Dumoulin



Margaret Kline



Maria Ramos-Arroyo



G Bernhard Landwehrmeyer

Prenez soins de vous !

1. Modérer sa consommation d'alcool



2. Ne pas fumer



3. Ne pas consommer de drogues



4. Faire de l'exercice physique (30 minutes 3x/semaine)



Permet de retarder de 4 ans les signes moteurs de la maladie

Qui peut participer ?

Tout membre d'une famille confrontée à la maladie de Huntington peut participer

Ceci inclut :

- Les personnes qui se savent porteuses de l'expansion du gène, qu'elles présentent ou non des signes et des symptômes de la maladie.
- Les personnes à risque de développer la maladie (mais qui n'ont pas subi de test génétique).
- Les personnes avec une histoire familiale de maladie de Huntington, mais qui savent qu'elles ne sont pas porteuses du gène.
- Les conjoint(e)s / partenaires (non apparentés) de membres de la famille confrontée à la maladie de Huntington.

En quoi cela consiste-t-il ?

Une fois par an,

- Participer à un **examen clinique neurologique**
- Répondre à des **questionnaires** pour évaluer les capacités dans le domaine des connaissances et du comportement
- Accepter une **prise de sang** pour une étude des biomarqueurs
- Donner un peu d'**urine**

Nombre de participants



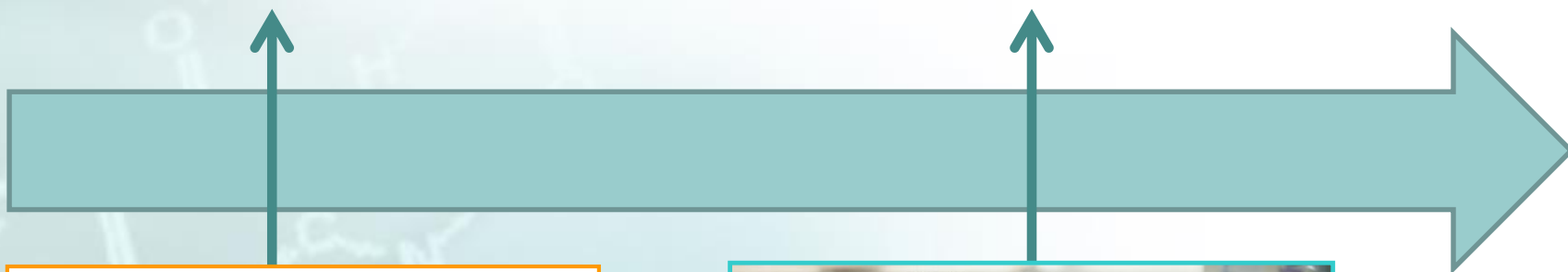
Mars 2017

Nombre de participants en Belgique	
140	Patients atteints
25	Porteurs présymptomatiques
2	Sujets à risque
5	Contrôles
TOTAL 172	

Nombre de participants IPG	
52	Patients atteints
18	Porteurs présymptomatiques
1	Sujets à risque
5	Contrôles
TOTAL 76	

2012

2017

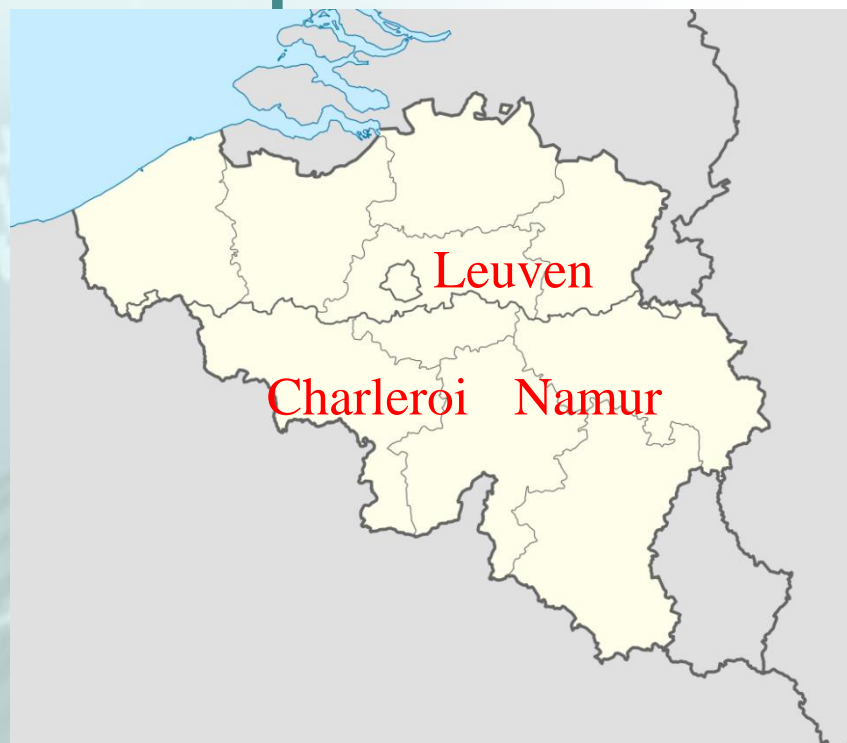
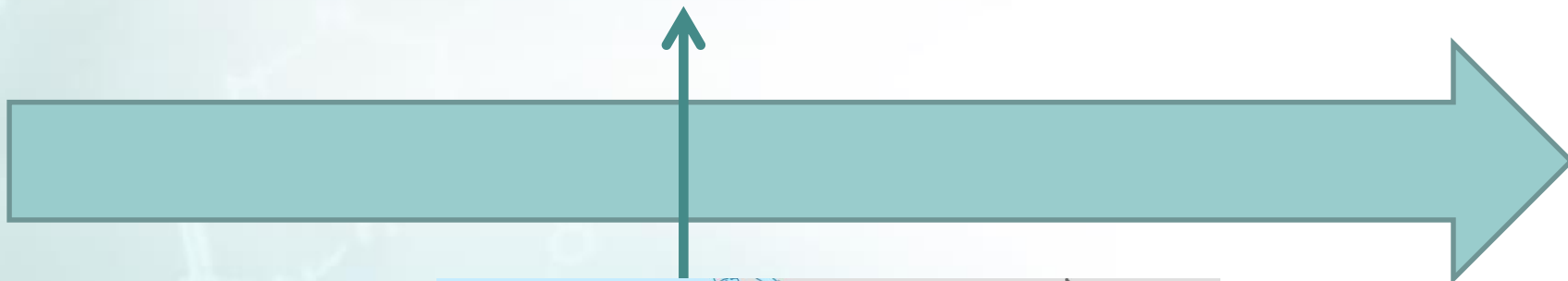


Phase 1 – Isis - HTTRx

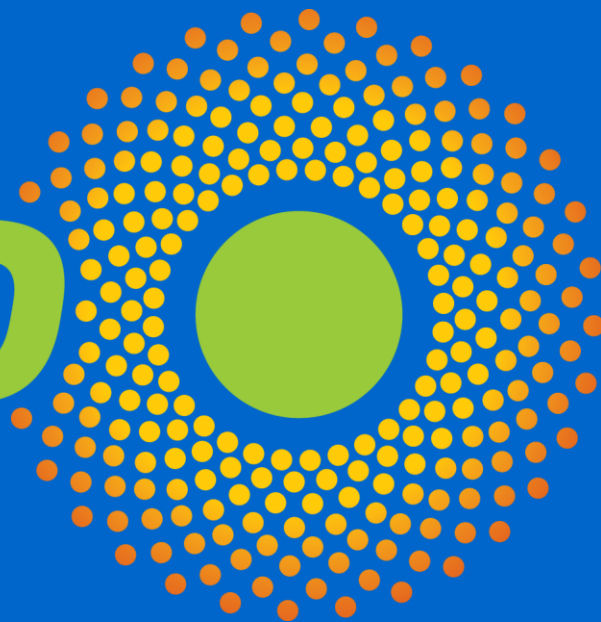
- Firme ISIS Pharmaceuticals et Roche.
- 36 patients : Canada, Royaume-Uni, Allemagne.
- P.I. : S. Tabrizi

PREMIER RESULTAT : DECEMBRE 2017

2018



Enroll-HD



Objectifs

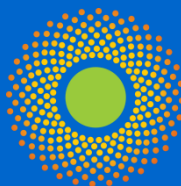


Registre d'étude prospective dans une cohorte mondiale de la maladie de Huntington

Enroll-HD est un projet de la **CHDI Foundation, Inc.**, New York, États-Unis.

Enroll-HD est une étude prospective portant sur une **cohorte mondiale** de patients atteints de la maladie de Huntington (MH).

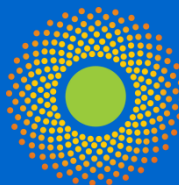
Fondée sur l'observation et non limitée dans le temps, **Enroll-HD** est une étude multicentrique sans traitement expérimental.



1er objectif de l'étude:

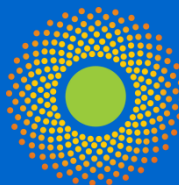
Améliorer la **compréhension de l'étendue du spectre phénotypique ainsi que des mécanismes de la MH** en :

1. recueillant des données sur son **histoire naturelle** concernant les aspects **cognitifs, comportementaux et moteurs**, ce qui permet d'estimer des taux de progression dans la maladie ainsi que d'en comprendre mieux la neurobiologie



1er objectif de l'étude : (suite)

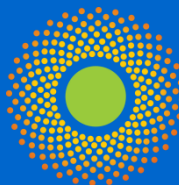
2. collectant des **données et des échantillons biologiques** afin d'identifier les **facteurs génétiques et environnementaux** influençant et/ou modifiant le phénotype de la maladie de Huntington et sa progression
3. favorisant la conduite d'enquêtes qui peuvent fournir des indices sur la **pathogénèse** de la maladie de Huntington



2ème objectif de l'étude :

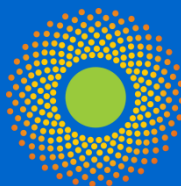
Promouvoir la mise au point de **recommandations** fondées sur des données concrètes pour étayer le processus de **décision clinique et améliorer les résultats en termes de santé pour le participant/la famille** en :

1. aidant à **identifier les interventions bénéfiques** (cliniques, pharmaco thérapeutiques, traitements non pharmacologiques).
2. facilitant la **diffusion et la mise en œuvre des meilleures pratiques cliniques** proposées à l'heure actuelle..



2ème objectif de l'étude : (Suite)

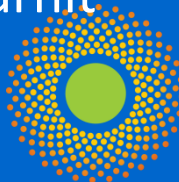
3. fournissant une **plateforme pour mener la recherche** dans le but escompté.
4. favorisant les projets d'analyse exploratoire des données qui peuvent **identifier des procédés pour améliorer davantage les soins de santé** prodigués aux sujets affectés et à leurs familles.



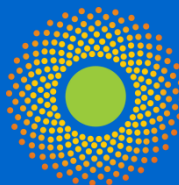
3ème objectif de l'étude :

Fournir une **plateforme pour soutenir la conception et la réalisation d'essais cliniques** en :

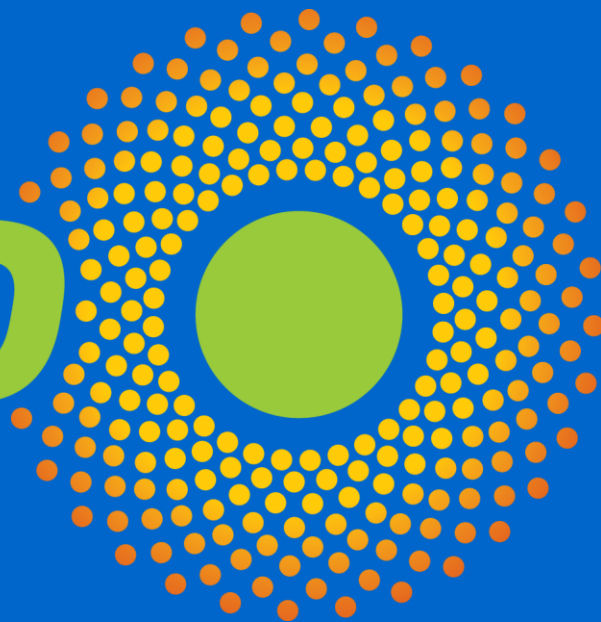
1. donnant une ressource pour **identifier, développer et sélectionner des outils d'évaluation novateurs et de nouveaux marqueurs biologiques.**
2. collectant des **données longitudinales pour documenter les études de modélisation de la maladie.**
3. **facilitant l'identification de participants potentiels aux essais, en documentant leur sélection et en utilisant ces données pour estimer et quantifier la progression de la maladie (ce qui fournit des données préliminaires).**



Pour atteindre ces objectifs, des **informations cliniques et des échantillons biologiques provenant des participants** à l'étude, dûment **anonimisés et codés**, seront mis à la disposition des investigateurs dans un but scientifique et en conformité avec les procédures adoptées par le comité de pilotage.



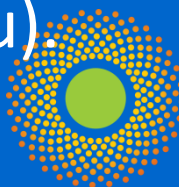
Enroll-HD



Population de l'étude

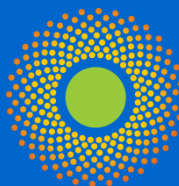
Sujets pouvant participer à **Enroll-HD** :

- **Sujets pré-symptomatiques ou symptomatiques âgés de 18 ans ou plus** : porteurs de la mutation par expansion du gène de la MH et ce, **indépendamment de toute manifestation phénotypique ou de l'état d'avancement de la maladie.**
- **Sujets à risque pour la MH** (génotype inconnu) : apparenté de porteur, au 1er ou au 2ème degré, lié par le sang à ce dernier, qui n'a pas effectué de test de dépistage pour la MH (statut de porteur inconnu).



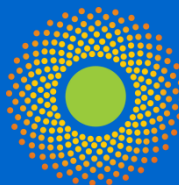
Sujets pouvant participer à **Enroll-HD** : (suite)

- **Sujets avec un génotype négatif** (non porteurs de la mutation): parent de porteur, au 1er ou au 2ème degré, lié par le sang à ce dernier, qui a un **test génétique négatif** (non porteur).
- **Sujets âgés de moins de 18 ans** qui montrent des signes de la MH, diagnostiqués cliniquement, s'ajoutant à des antécédents familiaux avérés, ou ceux dont le test génétique s'est révélé positif.



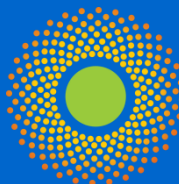
Sujets **témoins** pouvant participer à **Enroll-HD** :

- **Témoins issus de la famille** : membres de la famille ou individus **non liés par le sang aux porteurs** (par ex., conjoints, cohabitants, aidants).
- **Témoins issus de la collectivité** : individus sans liens avec des porteurs de la MH et qui n'ont pas grandi dans des familles touchées par la maladie. Les informations recueillies auprès des témoins issus de la collectivité seront utilisées pour produire des données normatives destinées aux **sous-études**.



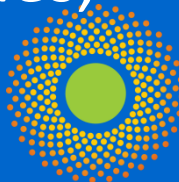
Le statut des participants sera consigné dans la base de données de l'étude en fonction de deux variables :

- 1) **Statut déterminé par l'investigateur** : basé sur les signes et symptômes cliniques et le test de dépistage effectué dans le cadre du suivi médical. Il sera mis à jour à chaque visite (1 fois par an).
- 2) **Génotypage de la recherche** : statut basé sur le test de dépistage effectué dans le cadre de l'étude **Enroll-HD**. Basé sur le génotypage de la recherche, le statut des participants avec un génotype inconnu sera reclassé en « Porteurs » ou « Témoins ». Les investigateurs et les participants ne seront pas informés de ce reclassement.

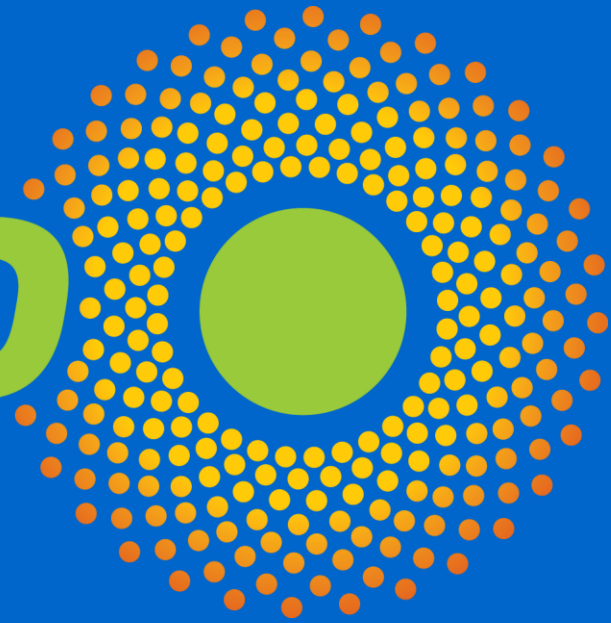


Ne peuvent participer à **Enroll-HD** :

- Sujets ne remplissant pas les critères d'inclusion.
- Sujets affectés de troubles et de mouvements choréiques dans le cadre d'un test négatif pour la mutation du gène codant la maladie de Huntington.
- Parmi les « Témoins issus de la collectivité », les sujets affectés par un trouble majeur du système nerveux central seront exclus (par ex., accident vasculaire cérébral, maladie de Parkinson, sclérose en plaques, etc.).



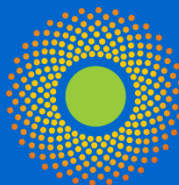
Enroll-HD



Procédures de l'étude

Enroll-HD repose sur :

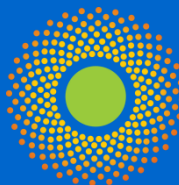
- Le fait que la MH est une maladie chronique, de longue durée et familiale : *un suivi régulier sur le long terme s'impose*.
- Le fait que la compréhension des *conséquences phénotypiques* de la mutation et de la *progression naturelle* de la MH est incomplète.
- L'établissement d'une traçabilité et d'une validation des *mécanismes physiopathologiques* identifiés dans les modèles MH.



Enroll-HD est menée dans de **multiples langues maternelles** et :

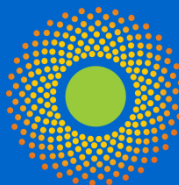
- Les visites auront lieu **une fois par an** et peuvent être effectuées au moment de la visite de routine pour les soins cliniques du participant.
- **La visite initiale et la visite annuelle** dureront entre **45 minutes** (pour les évaluations de base uniquement) et un **maximum de 2 heures et demie** (évaluations de base, évaluations approfondies, évaluations facultatives et/ou participation aux sous-études).

Pour rendre la visite plus supportable pour les participants, la durée maximum des évaluations par visite **n'excèdera pas 2 heures et demie**.



Les **évaluations** lors de la visite **Enroll-HD** initiale et de la visite de suivi annuel se décomposent en trois parties :

- **Évaluations de base** : ces éléments d'information sont obligatoires pour tous les participants et dans tous les sites.
- **Évaluations approfondies** : ces éléments d'information seront collectés dans la mesure du possible auprès de tous les participants dans tous les sites.
- **Évaluations facultatives** (en fonction de l'accord du participant) : les centres et les participants sont libres de fournir ou non ces informations.



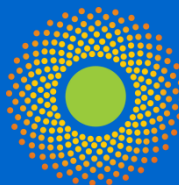
I.- Evaluations de base :

- **Consentement éclairé** par écrit/autorisation parentale
- Création de l'**identification unique HDID** (pseudonymisation)
- Examen des **critères d'inclusion/d'exclusion**
- Rapport de **diagnostic local sur l'expansion du triplet CAG** (si disponible)
- **Classification des participants** selon l'analyse de l'investigateur ou le test dépistage de la recherche



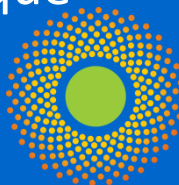
I.- Evaluations de base : (suite)

- Informations socio-démographiques
- Caractéristiques cliniques de la maladie de Huntington
- Antécédents médicaux
- Affections concomitantes
- Thérapies actuelles (pharmacothérapie, suppléments nutritionnels, thérapies non pharmacologiques)
- Surveillance des événements à signaler



I.- Evaluations de base : (suite)

- Évaluations motrices et indice de confiance du diagnostic (UHDRS)
- Évaluations fonctionnelles: capacité fonctionnelle totale, évaluation fonctionnelle, indépendance (UHDRS)
- Évaluations comportementales (PBA-s)
- Évaluations cognitives : substitution chiffres-symboles, Test de Stroop (nommer les couleurs et lecture de mots), Fluence verbale catégorielle
- **Génotypage de recherche** : effectué lors de la 1ère visite pour tous les nouveaux participants **Enroll-HD** et sur les participants aux études antérieures (**Registry**) pour lesquels une analyse génotypique de recherche n'est pas disponible).



II.- Evaluations approfondies :

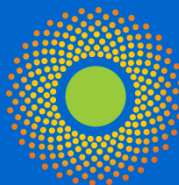
- **Impression clinique globale**
- **Comportementales** : évaluation de l'anxiété/dépression (HADS), de l'irritabilité (SIS), de la gravité du risque de suicide (CSSRS)
- **Cognitives** : Test de Stroop (Interférences), Tests des tracés A et B, Test de fluence littérale, Mini-examen de l'état mental (MMSE)
- **Mesures d'efficacité en physiothérapie** : Test du lever-marcher chronométré (Timed up and Go), Test de la chaise (30 secondes)
- **Qualité de vie** : Questionnaire abrégé sur la santé-12 (SF-12) et sur la qualité de vie pour les aidants
- **Économie de la santé** : Inventaire des services reçus (CSRI) et questionnaire de santé spécifique sur la productivité et le handicap au travail.



III.- Evaluations facultatives

(options choisies dans le consentement éclairé) :

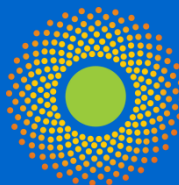
- Antécédents familiaux
- Échantillons pour la banque d'échantillons biologiques



Sous-études d'Enroll-HD :

Des **sous-études** concernant des sous-groupes de participants à **Enroll-HD** peuvent être menées (par exemple MH juvénile ou MH stade avancé).

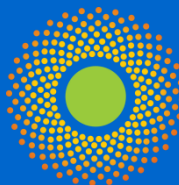
Le but de ces sous-études est de fournir un **mécanisme permettant de créer et de valider de nouveaux outils et procédures d'évaluation** en recueillant des informations au sein de populations spécifiques de malades de la MH et/ou de témoins.



Sous-études d'Enroll-HD (suite) :

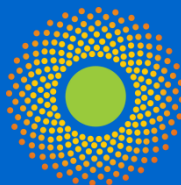
La participation aux sous-études est facultative : les participants doivent d'abord consentir à être contactés pour participer à des sous-études et ensuite se porter volontaires pour participer à des études spécifiques sur la base du cas par cas. Les sous-études ne seront menées qu'avec l'accord des participants à cette composante facultative et si la durée des évaluations lors des visites d'étude ne dépasse pas les 2 heures et demie.

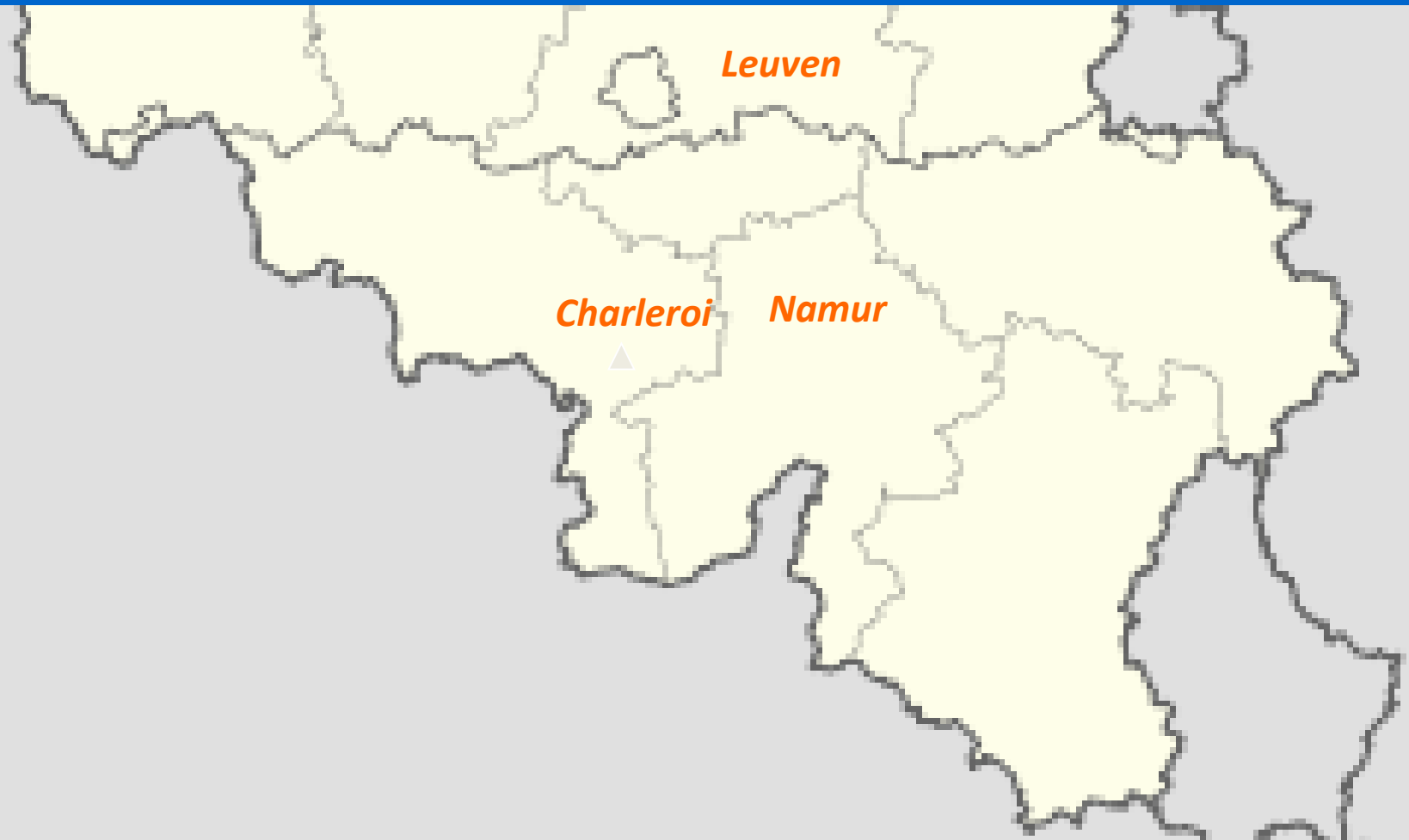
Par définition, les évaluations pour les sous-études ne sont pas invasives et constituent une charge limitée pour les participants.



Etudes auxiliaires :

Ces études se définissent comme des études ajoutées aux études d'**Enroll-HD**. Elles peuvent impliquer des procédures plus invasives et nécessiteront des protocoles, un examen éthique et des formulaires de consentement éclairé séparés. Des études auxiliaires peuvent être ajoutées tout au long de la durée de l'étude **Enroll-HD**.







Prof.
K. Dahan



Prof.
Ch. Verellen Dumoulin



Dr M. Dupuis

Centre IPG Charleroi



D. Van Paemel
Psychologue



C. Minet
Infirmière
Sociale



R. D'Avella
Secrétaire



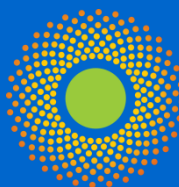
DrSc Biol.
P. Hilbert



DrSc Biol
B. Grisart

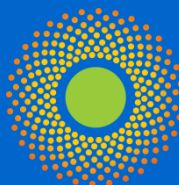
Sites / Inclusions au 9 novembre 2018

- **Participants: 19666 participants dans 19 pays (177 sites)**
 - **Europe: 11726 participants** (100 sites: Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, France, Irlande, Italie, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Royaume-Uni, Suisse)
 - **Amérique du Nord: 6918 participants** (68 sites : USA et Canada)
 - **Australie / Asie: 738 participants** (6 sites: Australie et Nouvelle Zélande)
 - **Amérique latine: 284 participants** (3 sites: Argentine, Chili)



Répartition des participants dans ENROLL

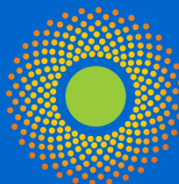
	Belgique	Europe	Monde
Manifeste	58 %	61 %	54 %
Prémanifeste	27 %	18 %	18 %
A risque	3 %	7 %	10 %
Génotype négatif	-	6 %	6 %
Contrôle famille	12 %	9 %	11 %



Actuellement dans ENROLL		Habitants (millions)
Pays-Bas	623	17
Pologne	959	38
Hauts de France	200	6
Belgique	32	11,35

Participez !

10/11/2018



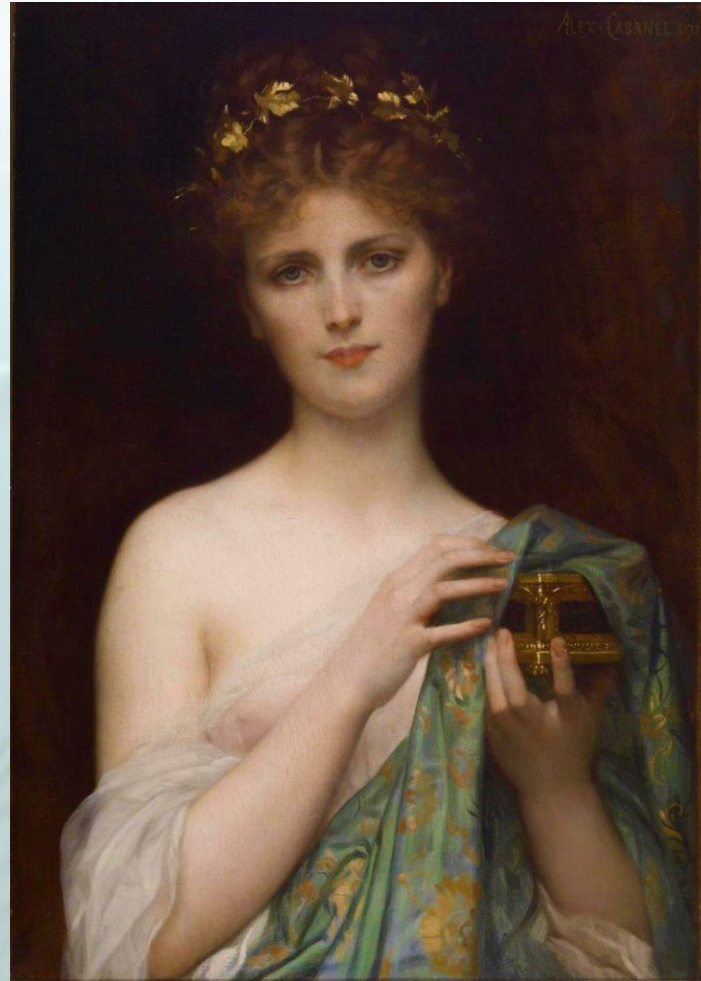


Registre d'étude prospective dans une cohorte mondiale de la maladie de Huntington

Objectif pour la Belgique

400 participants dans ENROLL-HD !

Pandore la première femme de l'humanité selon le mythe antique



La boîte de Pandore qui devait rester close a été ouverte et a déversé tous les maux de l'humanité :



- La Maladie
- La Guerre
- La Famine
- La Misère
- La Folie
- La Mort
- Le Vice
- La Tromperie
- La Passion
- L'Orgueil

En la refermant, seule l'**Espérance** est restée présente



Dans la maladie de Huntington, l'**espoir** d'un traitement est maintenant permis.

Travaillons ensemble à sa réalisation.