

# LISTE DES ABREVIATIONS

<b>Ach</b>	: Acétylcholine
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>ASS</b>	: Afrique subsaharienne
<b>ASLO</b>	: Antistreptolysine O
<b>AVQ</b>	: Activités de la vie quotidienne
<b>BDNF</b>	: Brain derived neurotrophic factor
<b>CHN</b>	: Centre hospitalier national
<b>CHNU</b>	: Centre hospitalier national universitaire
<b>CAG</b>	: Cytosine Adénosine Guanine
<b>CPK</b>	: Créatine phospho-kinase
<b>DRPLA</b>	: Atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne
<b>D1 / D2</b>	: Dopamine (récepteur type 1 / 2)
<b>EPS</b>	: Électrophorèse des protéines sériques
<b>GABA</b>	: Acide gama-aminobutyrique
<b>GP</b>	: Globus pallidus
<b>GPi</b>	: Globus pallidum interne
<b>GPe</b>	: Globus pallidum externe
<b>HPN</b>	: Hydrocéphalie à pression normale
<b>Htt</b>	: Huntingtin
<b>HAP 1</b>	: Huntingtin associated protein 1
<b>EMG</b>	: électromyogramme
<b><sup>18</sup>FDG</b>	: 18-fluorodésoxyglucose
<b>IB</b>	: Index bicaudé
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle
<b>ISRS</b>	: Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonnance magnétique
<b>IV</b>	: Intraveineux
<b>IT15</b>	: Interesting transcript 15
<b>KDa</b>	: Kilodalton
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle

<b>LN</b>	: Locus niger
<b>LNC</b>	: Locus niger compacta
<b>LNR</b>	: Locus niger reticulata
<b>NT</b>	: Neurotransmetteur
<b>NGC</b>	: Noyaux gris centraux
<b>NL</b>	: Neuroleptique
<b>NMDA</b>	: N-methyl-D-aspartate
<b>NST</b>	: Noyau sous thalamique
<b>MMSE</b>	: Mini mental state evaluation
<b>MSK 1</b>	: Mitogen- and stress-activated protein kinase-1
<b>MoCA</b>	: Montreal Cognitive Impairment
<b>PCR</b>	: Polymerase Chain reaction
<b>SCP</b>	: Stimulation cérébrale profonde
<b>SNC</b>	: Substance noire compacte
<b>SNr</b>	: Substance noire réticulée
<b>SNC</b>	: Système nerveux central
<b>SNP</b>	: Système nerveux périphérique
<b>SRV</b>	: Sérologie rétrovirale
<b>STN</b>	: Subthalamic nucleus
<b>SG</b>	: Substance grise
<b>SB</b>	: Substance blanche
<b>TA</b>	: Tension artérielle
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TFC</b>	: Total functional Capacity
<b>TMS</b>	: Total motor score
<b>TSH</b>	: Thyréostimuline hypophysaire
<b>UHDRS</b>	: Unified Huntington Disease Rating Scale
<b>VIH</b>	: Virus d'immunodéficience humaine
<b>VL</b>	: Ventricules latéraux
<b>WFN</b>	: World Federation of Neurology

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 Graphique forestier de la prévalence de la Maladie de Huntington en Afrique .....	6
Figure 2 Représentation 3D (A) et en coupe frontale (B) des ganglions de la base et du thalamus .....	13
Figure 3 Vue schématique des voies d'acheminement de l'information entre le striatum et les autres ganglions de la base .....	14
Figure 4 Comparaison d'une coupe cérébrale coronale passant par le striatum d'un sujet non atteint de maladie de Huntington (A) et d'un sujet atteint (B). ....	15
Figure 5 Localisation du gène IT15, associé à la maladie de Huntington.....	19
Figure 6 Mutation du gène de la Huntington .....	20
Figure 7 IRM cérébrale séquence T1. Index bicaudé de l'ordre de 10 % chez un sujet normal (A) et de 26 % chez ce patient atteint de la maladie de Huntington (B) .....	37
Figure 8 Proposition de démarche diagnostique devant une phénotype de maladie de Huntington. ....	45
Figure 9 kit individuel de prélèvement d'ADN salivaire pour test génétique .....	54
Figure 10 schéma d'extraction d'ADN simple.....	55
Figure 11 Pedigree AD.....	58
Figure 12 IRM cérébrale T2 de AD avec une atrophie cortico-sous-corticale majeure.....	60
Figure 13 IRM T1 du patient AD avec hydrocéphalie à pression normale et un index d'Evans à 0,38.....	61
Figure 14 Pedigree MSN.....	63
Figure 15 IRM cérébrale T1 de la patiente MSN avec atrophie des noyaux caudés et augmentation de l'IB .....	65
Figure 16 Pedigree HD.....	68
Figure 17 IRM cérébrale T2 axiale (patiente HD) passant par les cornes frontales des ventricules latéraux. Notons une atrophie cortico-sous-corticale avec une atrophie du noyau caudé droit.....	71
Figure 18 IRM cérébrale T2 axiale (patiente HD) passant par les cornes frontales des ventricules latéraux montrant une atrophie cortico-sous-corticale .....	71
Figure 19 Pedigree ON.....	73
Figure 20 IRM cérébrale T1 axiale de ON : une atrophie cortico-sous-corticale prédominante en fronto-temporale et une atrophie des noyaux caudés prédominante à gauche....	76

Figure 21 IRM cérébrale T2 axiale de ON montrant une atrophie corticale diffuse et une dilatation des cornes frontales des ventricules latéraux.....	76
Figure 22 pedigree CD .....	78
Figure 23 IRM cérébrale T2* étoile de la patiente CD avec atrophie des noyau gris centraux prédominant à gauche et augmentation de l'IB gauche .....	81
Figure 24 IRM cérébrale T1 de la patiente CD avec atrophie du noyau caudé gauche et augmentation de l'IB à 15 % .....	81
Figure 25 IRM cérébrale T1 avec leucopathie vasculaire chez la patiente CD .....	82
Figure 26 Pedigree MD .....	84

# **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 Recensement des cas Ouest Africains de Maladie de Huntington et leur caractéristiques .....	8
Tableau 2 Cas rapportés de MH dans les pays arabes.....	9
Tableau 3 Maladies à polyglutamines et autres maladies à répétition de triplets .....	18
Tableau 4 classification du phénotype clinique selon le nombre de répétitions de CAG dans le gène Huntingtine .....	21
Tableau 5 Éléments clés évocateurs d'une Maladie de Huntington en médecine générale [8]	28
Tableau 6 Caractéristiques de la marche du patient présentant une MH .....	31
Tableau 7 Caractéristiques neuropsychologiques de la Maladie de Huntington.....	34
Tableau 9 Stades fonctionnels de Shoulson et Fahn de la Maladie de Huntington.....	38
Tableau 10 Syndromes choréiques non génétiques.....	41
Tableau 11 Principales maladies héréditaires comportant une chorée.....	44
Tableau 12 Neuroleptiques d'intérêt dans la Maladie de Huntington .....	47
Tableau 13 Résultats de l'UHDRS moteur et non moteur pour AD.....	59
Tableau 14 Résultats de l'UHDRS moteur et non moteur pour HD.....	64
Tableau 15 Résultats de l'UHDRS moteur et non moteur pour HD.....	69
Tableau 16 Résultats de l'UHDRS moteur et non moteur pour ON.....	74
Tableau 17 Résultats de l'UHDRS moteur et non moteur pour la patiente CD .....	79
Tableau 18 Résultats de l'UHDRS moteur (TMS) et non moteur pour MD .....	85
Tableau 19 Répartition des patients selon les signes neuropsychiatriques .....	87
Tableau 20 Résumés cliniques des patients suivis pour Maladie de Huntington.....	88
Tableau 21 Répartition des patients selon les médicaments utilisés (non exhaustif).....	89

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION .....</b>	1
<b>I. NOTIONS FONDAMENTALES .....</b>	4
<b>I.1. HISTORIQUE.....</b>	4
<b>I.2. ÉPIDEMIOLOGIE.....</b>	5
<b>I.3. HISTOIRE NATURELLE.....</b>	10
<b>I.4. ANATOMO-PHYSIOLOGIE .....</b>	11
<b>I.4.1. Principales formations impliquées .....</b>	11
<b>I.4.2. Voies cortico-sous-corticales (cortico-nucléo-corticales) .....</b>	13
<b>I.5. ANATOMIE PATHOLOGIQUE .....</b>	14
<b>I.6. GENETIQUE .....</b>	17
<b>I.6.1. Cadre nosologique.....</b>	17
<b>I.6.2. Gène de la MH et sa transmission .....</b>	19
<b>I.6.3. Homozygotes.....</b>	21
<b>I.7. PATHOGENIE .....</b>	22
<b>I.7.1. Mécanisme physiopathologique.....</b>	22
<b>I.7.2. Fonction de la Huntingtine sauvage .....</b>	23
<b>I.7.3. Mécanismes conduisant à la perte neuronale dans la MH .....</b>	23
<b>I.8. IMPACT PSYCHO-SOCIAL DE LA MH.....</b>	24
<b>I.9. ÉTHIQUE BIOMEDICALE ET MALADIE DE HUNTINGTON.</b>	26
<b>II. DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE HUNTINGTON .....</b>	27
<b>II.1. DIAGNOSTIC POSITIF ET ETIOLOGIQUE .....</b>	27
<b>II.1.1 TDD : Maladie de Huntington de l'adulte au stade symptomatique.....</b>	27
<b>II.1.1.1 Interrogatoire .....</b>	27
<b>II.1.1.2. Examen physique .....</b>	29
<b>II.1.1.3. Examens complémentaires.....</b>	36
<b>II.1.1.4. Évolution .....</b>	38

<b>II.1.2. Formes cliniques .....</b>	39
<b>II.1.2.1. Forme juvénile.....</b>	39
<b>II.1.2.2. Forme tardive .....</b>	39
<b>II.2. DIAGNOSTIC PRESYMPOTOMATIQUE .....</b>	40
<b>II.3. DIAGNOSTICS PRENATALE ET PREIMPLANTATOIRE .....</b>	40
<b>II.4. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....</b>	41
<b>II.4.1. Chorées non héréditaires .....</b>	41
<b>II.4.2. Chorées héréditaires .....</b>	42
<b>III. PRISE EN CHARGE.....</b>	46
<b>III.1. BUT.....</b>	46
<b>III.2. MOYENS ET INDICATIONS.....</b>	46
<b>III.2.1. Moyens et indications pharmacologiques.....</b>	46
<b>III.2.1.1. Les neuroleptiques.....</b>	46
<b>III.2.1.2. Les autres médicaments.....</b>	47
<b>III.2.2. Moyens et indications non pharmacologiques .....</b>	49
<b>III.2.2.1. Mesures hygiéno-diététiques .....</b>	49
<b>III.2.2.2. La physiothérapie .....</b>	49
<b>III.2.2.3. L'orthophonie .....</b>	49
<b>III.2.2.4. La prise en charge spécialisée ORL.....</b>	49
<b>III.2.2.5. La rééducation fonctionnelle .....</b>	49
<b>III.2.2.6. La thérapie cognitivo-comportementale .....</b>	50
<b>III.2.2.7. La gastrostomie endoscopique percutanée (PEG) .....</b>	50
<b>IV. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES .....</b>	50
<b>DEUXIEME PARTIE.....</b>	51
<b>V. PATIENTS ET METHODES.....</b>	52
<b>V.1. TYPE ET PERIODE D'ETUDE .....</b>	52
<b>V.2. CADRE DE L'ETUDE .....</b>	52
<b>V.3. POPULATION D'ETUDE.....</b>	52

<b>V.4. ECHANTILLONNAGE.....</b>	53
<b>V.4.1. Critères d'inclusion .....</b>	53
<b>V.4.2. Critères de non inclusion .....</b>	53
<b>V.5. LA PROCÉDURE DE COLLECTE DES DONNÉES .....</b>	53
<b>V.5.1. L'information.....</b>	53
<b>V.5.2. Enrôlement et consentement .....</b>	53
<b>V.5.3. Le test génétique .....</b>	54
<b>V.5.4. Variables.....</b>	55
<b>V.5.5. Recueil et analyse des données .....</b>	56
<b>V.6. LIMITES DE L'ÉTUDE .....</b>	56
<b>VI. RESULTATS .....</b>	57
<b>COMMENTAIRES .....</b>	90
<b>CONCLUSION.....</b>	102
<b>Références .....</b>	107
<b>ANNEXE .....</b>	113
<b>Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) .....</b>	113
<b>Points principaux de l'échelle unifiée d'évaluation de la Maladie de Huntington.....</b>	120
<b>Test du Sénégal .....</b>	121

# INTRODUCTION

La maladie de Huntington (MH) est une maladie génétique neurodégénérative en rapport avec une mort neuronale sélective dans le striatum et le cortex cérébral [1]. Elle associe de façon variable chez l'adulte et parfois chez l'enfant, des troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques [2]. La forme juvénile de la maladie est définie par l'apparition des symptômes avant l'âge de 21 ans [3]. C'est une affection héréditaire rare à transmission autosomique dominante causée par une répétition anormalement longue de trinucléotides CAG (>36) dans le gène IT15 codant pour la protéine huntingtine (Htt) [4].

Initialement appelée chorée chronique par le médecin américain qui l'a décrit à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, la communauté scientifique adopta l'appellation de chorée de Huntington suite à sa description détaillée dans toute la communauté de Long Island (USA). La localisation de la mutation génétique causale et la description de formes non choréiques de la maladie aux 4 coins du globe a conduit à adopter l'appellation de maladie de Huntington.

Il existe en Afrique subsaharienne (ASS) d'importantes lacunes dans la connaissance sur les maladies neurodégénératives, nécessitant une action urgente, afin de préparer la région à l'augmentation locale anticipée de ces affections [5]. La prévalence de la MH varie de 5 – 7 / 100 000 habitants dans la population caucasienne [6,7]. Elle varie de 0,02 – 3,56 / 100 000 habitants dans la population africaine. Une quarantaine de cas a été rapportée en Afrique dans une dizaine de pays. Seules 6 cas ont été rapportés au Sénégal depuis les indépendances et seules 3 cas ont été confirmés génétiquement. Tous ces cas étaient recensés au CHNU de Fann. L'absence de données hospitalières et communautaires fiables sur cette affection justifie notre étude.

La MH débute classiquement entre 35 et 44 ans chez un adulte sain par un syndrome moteur fait essentiellement d'une chorée. Les troubles cognitifs s'installent progressivement mais les troubles psychiatriques ont une évolution

capricieuse, pouvant précéder les signes moteurs. Le diagnostic est évoqué à l'interrogatoire devant l'histoire familiale positive. Depuis la localisation précise de la mutation génétique en cause en 1993 au niveau du bras court du chromosome 4, le diagnostic de la MH a été facilité. Le scanner ou l'IRM cérébral peuvent montrer une atrophie du striatum ou du noyau caudé. L'évolution de la maladie est très variable d'un individu à un autre mais le décès survient au bout de 15 à 18 ans.

Le taux de suicide est assez élevé chez les sujets malades mais aussi chez les porteurs encore sains. C'est la forme type de maladie familiale qui pose de véritables problèmes socio-économiques et éthiques.

Il existe aujourd'hui quelques maladies qui ressemblent en tout point à la MH. *La Huntington Disease-Like 2 (HDL2)* est la phénocopie la plus fréquente de la MH. Elle est spécifique des sujets d'ascendance africaine.

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de la MH. Cependant des traitements symptomatiques existent et permettent d'améliorer la qualité de vie. Le conseil génétique est de plus en plus accessible afin de prévenir la persistance de la maladie dans la descendance. Les travaux de recherche menés par diverses équipes dans le monde ont permis d'identifier un ensemble de mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent la pathogénie de cette affection. Ces travaux ont déjà permis d'énormes avancées et continuent de donner espoir aux malades. Des essais cliniques utilisant la stimulation cérébrale profonde, la thérapie génique et diverses molécules candidates sont en cours de test chez l'homme.

Notre travail objective de décrire les aspects cliniques, radiologiques et certains aspects génétiques de la MH dans le Service de Neurologie du CHN de Pikine.

## I. NOTIONS FONDAMENTALES

### I.1. HISTORIQUE

Au Moyen-âge, on considérait les individus atteints de chorée comme possédés par le démon [8]. La première description médicale qui en reprend les traits essentiels a été attribuée à Charles Oscar Wailers en 1841 à New-York dans un article du Dunglison's " Practice of Medicine". En 1860, Lund en Norvège a décrit à plusieurs reprises la chorée héréditaire, mais ses publications rédigées en norvégien sont restées peu connues. C'est George Huntington, un médecin généraliste américain de l'Ohio, qui en 1872, à la suite d'un mémoire qui a reçu les observations de son père et de son grand-père, a présenté une description détaillée de la chorée héréditaire [8,9]. Cette description a eu lieu lors d'une conférence prononcée le 15 février 1872. Il a mis en évidence l'association de mouvements anormaux et d'une démence progressive avec une tendance au suicide, la survenue à l'âge adulte et le mode de transmission dominant. Depuis lors la maladie porte l'éponyme de Huntington.

La première description de la MH chez un sujet noir en Afrique remonte à 1936. Il s'agissait d'un patient Kenyan de la quarantaine pris en charge à l'hôpital psychiatrique Mathari de Nairobi [10]. Au Sénégal, les 3 premiers cas dépistés ont été publiés dans Dakar Médical en 1984 par Stephany F et coll. Il s'agissait de patients adultes (Ouolof, Toucouleur et Mandjak) reçus au service de neuropsychiatrie du CHU de Fann entre 1960 et 1980 [11]. Au fil des ans, les particularités des formes juvéniles ont été reconnues d'abord par Bielschowsky (1922) puis par Bitteribender el Quadfasel (1962).

D'innombrables publications sont consacrées à la chorée de Huntington, avec un intérêt particulier pour les aspects neurologiques (Bernhelmer et Col. 1973) et neuropharmacologiques (Agid, 1975). En 1983, Jim Gusella, Nancy Wexler et coll. identifièrent le bras court du chromosome 4 comme porteur du gène associé à la MH lors de recherches menées sur une population du Venezuela, près du lac

Maracaibo [12]. Mais ce n'est que 10 ans plus tard (1993) que le gène et la mutation responsables de la pathologie seront précisément identifiés [13,14]. 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.

## I.2. ÉPIDEMOLOGIE

La maladie de Huntington est responsable de 90 % des chorées d'origine génétique selon une étude de 2007 [15]. La prévalence de la MH est très hétérogène selon les régions du globe avec une supériorité ou une infériorité parfois précédée d'un facteur 10, voir au-delà [16]. La prévalence la plus élevée a été rapporté près du lac Maracaibo au Venezuela où environ une personne sur 200 est atteinte [8]. C'est en effet l'étude des familles vénézuéliennes qui a permis de localiser puis de caractériser le gène de la MH en 1993 [12,13].

La prévalence est de 5 – 7 / 100 000 dans la population caucasienne [6,7]. Une méta-analyse de 2012 révèle une prévalence de 5,7 / 100 000 en Amérique du Nord, Europe et Australie et de 0,40 / 100 000 en Asie sans tendance à l'augmentation de l'incidence dans le temps [17]. Notons que l'Asie est la région du globe avec la plus faible prévalence avec comme pays type le Japon. En Finlande et au Japon, la MH est particulièrement rare [6].

Il existe en Afrique subsaharienne et en Afrique en général, d'importantes lacunes dans la connaissance sur les maladies neurodégénératives [5]. En Afrique, la prévalence de la MH a été estimée à 0,02 – 3,56 / 100 000 comme précisé sur le graphique forestier (figure 1). La communauté bantoue du Zimbabwe aurait la plus forte prévalence parmi les différents groupes ethniques d'Afrique subsaharienne [16,18].

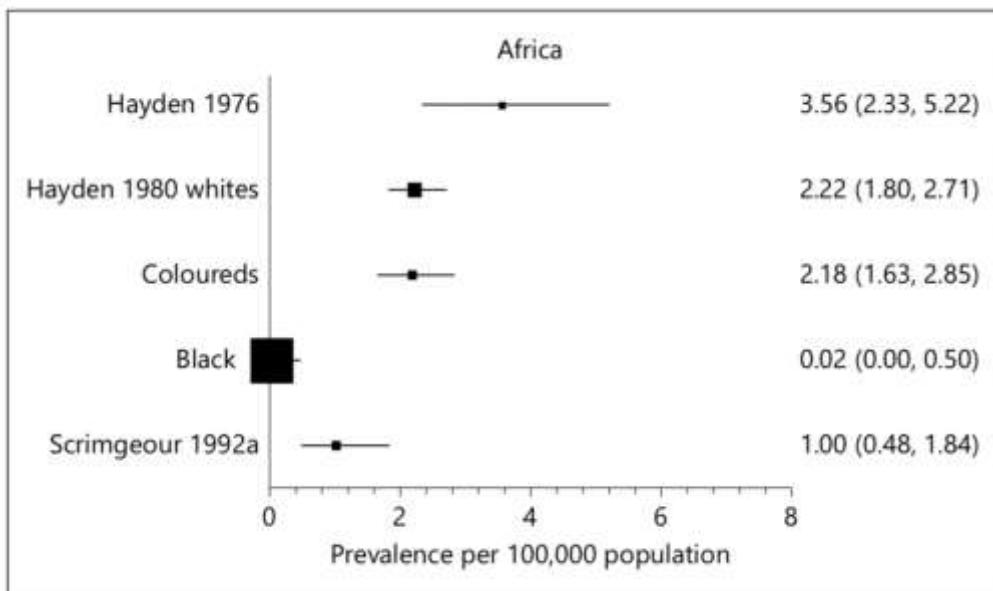


Figure 1 Graphique forestier de la prévalence de la Maladie de Huntington en Afrique [16]

Dans une revue systématique réalisée par Lekoubou et al. en 2014 sur l'épidémiologie de la MH en Afrique subsaharienne (ASS), la prévalence hospitalière lorsqu'elle était rapportée, variait de 0,2 à 46 / 100 000 individus [5]. Aucune étude d'ASS n'a rapporté de donnée sur l'incidence de la maladie. Parmi les personnes atteintes, les hommes représentaient 42 à 100 % des échantillons. L'âge des patients à l'inclusion variait de 9 ans à 80 ans. L'âge de début clinique variait de moins d'un an à 58 ans en moyenne. Une histoire familiale positive était rapportée dans 58,3 - 100 % des cas [5].

En ASS, nous avons pu recenser 22 études (4 études communautaires et 18 études hospitalières) réalisées sur la MH. Les études ont été menées dans 11 pays. Environ la moitié des études étaient réalisées en Afrique du Sud. Les autres études étaient réalisées au Sénégal [11,19], au Nigéria [20], en Ile Maurice [21], au Soudan [22], au Togo [23], au Burkina Faso [24], au Zimbabwe [18], en Tanzanie [25], au Mali [4] et en Gambie [26].

En Afrique de l'Ouest, la prévalence de cette maladie est méconnue. Nous avons pu recenser 37 cas de MH à travers 7 publications entre 1984 et 2018. Nous

avons listé les publications du Sénégal et d’Afrique de l’ouest dans le tableau 1. La forme juvénile de MH représente environ 7 % des cas rapportés dans le monde [3]. Sur les 37 cas rapportés en Afrique de l’Ouest, une seule forme juvénile était décrite et provenait du Sénégal.

La MH a été signalée dans les pays arabes principalement après 1994 [27]. La prévalence de cette maladie au Moyen-Orient est susceptible de varier de 3 – 4 / 100 000 pour l’ensemble de la région. Cependant, dans cette région, c’est principalement en Égypte qu’une étude a estimé le taux de prévalence qui était à 21/100 000 habitants entre 1988 et 1990 [28]. Le tableau 2 recense les cas rapportés de MH dans les pays arabes, y compris les pays d’Afrique du Nord (Égypte, Soudan, Maroc).

Le sex-ratio chez l’adulte est équilibré [4,19]. La prédominance masculine décrite par George Huntington peut être liée à la faible mobilité des individus de la communauté de Long Island, très marqués par cette maladie. Parallèlement, la prédominance féminine observée par Reed et Chandler dans le Michigan en 1958 serait liée une grande mobilité géographique des choréiques mâles au début de leur affection et le nombre de décès accidentels et de suicides chez les hommes. Les premières manifestations de la MH surviendraient entre 30 et 50 ans dans 80 % des cas, avant 21 ans dans 6 % des cas, et après 50 ans dans 15 % des cas [19].

Tableau 1 Recensement des cas Ouest Africains de Maladie de Huntington et leur caractéristiques

	Sénégal[11,19]	Nigéria [20]	Togo [23]	Burkina-Faso [24]	Gambie [26]	Mali [4]	Afrique de l'Ouest
<b>Population</b>	16 300 000	201 000 000	8 080 000	20 300 000	2 300 000	19 600 000	267 580 000
<b>Nombre de cas rapportés</b>	6 cas 6 familles	4 cas 1 famille	8 cas 2 familles	4 cas 1 famille	1 cas 1 famille	14 cas 11 familles	37 cas
<b>Sex-ratio Homme/ Femme</b>	3 H / 3 F	3 H / 1 F	4 H / 4 F	4 H / 0 F	H	6 H / 8 F	1,3
<b>Age / forme</b>	5 adultes 1 enfant	adultes	adultes	Adultes	adulte	adulte	97 % adulte
<b>Chorée</b>	100 %	100 %	87,5 %	100 %	+	100 %	97 %
<b>Troubles cognitifs</b>	83 %	X	75 %	Non précisé	+	71,5 %	> 60 %
<b>Troubles psychiatriques</b>	33 %	X	–	Non précisé	Légers	50 %	> 27 %
<b>TDM cérébrale ou IRM cérébrale</b>	1 TDM réalisée normale	X	–	–	–	1 IRM cérébrale 6 TDM 2 TDM normal 22,4 % ACSC <sup>1</sup>	20 % soit 1/5
<b>Confirmation génétique</b>	3 cas / 6	–	–	3 cas / 4	+	7 cas /11	35 %
<b>Nombre de répétitions</b>	38 et 45 CAG	–	–	47 à 50 CAG	44 CAG	42 à 45 CAG	38 – 50 CAG
<b>Transmission / Histoire familiale</b>	Paternel 3 Maternelle 1 Sporadique 2	X	Paternelle 5 Maternelle 3	Maternelle 3/4	–	Paternelle 35,7 % Maternelle 50 % Sporadique 14,3 %	Maternelle 43 % Sporadique 13 %
<b>Période / Date</b>	3 cas de 1960 – 1980 3 cas de 1998 – 1999	1957 – 1982	1989 – 1995	1994 – 1997	2014	2 ans de collecte 2016 et 2018	1957 – 2018
<b>Année de Publication</b>	1984 et 2000	1984	1995	2000	2014	2018	1984 – 2018

<sup>1</sup> Atrophie cortico-sous-corticale

Tableau 2 Cas rapportés de MH dans les pays arabes [27]

Pays	Population	Cas rapportés	Notes
<b>Égypte</b>	88,96 millions	21/100 000 16 cas MH <sup>2</sup> positifs [29]	Signalé à Assiut entre 1988-1990 Signalé à Alexandrie, en 2011
<b>Oman</b>	4,18 millions	Fille de 6 ans [30] 1 femme de 23 ans [30] 3 frères et sœurs et leur père 1 femme de 33 ans	Signalé en 1997, présence d'antécédents familiaux signalé en 1997 2006 [31] 2010
<b>Arabie saoudite</b>	31,5 millions	2 familles arabes non apparentées 1 famille afghane [32] 4 familles saoudiennes indigènes	En 1994, ancêtres européens possibles rapporté 1994 Rapporté en 1997
<b>Soudan</b>	38,4 millions	un Soudanais de 40 ans, sa mère défunte et son fils de 16 ans étaient tous deux suspecté d'avoir une MH [22]	Rapporté en 1995
<b>Maroc</b>	33,3 millions	phénomocopie HDL2 <sup>3</sup> chez un patient [33] 21 patients de 17 familles	Rapporté en 2003 Recrutés de 2009 à 2014

<sup>2</sup> Maladie de Huntington

<sup>3</sup> Huntington Disease-Like 2

### I.3. HISTOIRE NATURELLE

La première publication de Dr George Huntington en 1872 bien que relatant la maladie éponyme de façon incomplète a le mérite d'avoir décrit cette affection dans toute une communauté géographique afin de cerner ses caractéristiques intimes. Cette observation assez précise pour le contexte d'alors permet toujours aujourd'hui de comprendre l'histoire naturelle de la maladie.

Voici une ébauche de cette célèbre description :

« Et maintenant, je souhaite attirer particulièrement votre attention sur une forme de chorée qui existe, autant que je sache, presque exclusivement à l'extrême Est de Long Island. Elle est singulière et semble obéir à certaines lois fixes. (...) La chorée « héréditaire », comme je l'appellerai, est limitée à certaines familles, heureusement rare. Elle leur a été transmise, en héritage des générations en arrière dans un passé sombre et lointain. Ceux dont on sait que dans leurs veines circulent le gène de la maladie en parlent avec une sorte d'horreur, et n'y font allusion qu'en cas de nécessité absolue, lorsqu'il est mentionné comme « ce trouble ». Elle s'accompagne généralement de tous les symptômes de la chorée commune, seulement à un degré aggravé, ne se manifestant presque jamais avant l'âge mûr ou adulte, puis survenant progressivement mais sûrement, augmentant par degré, se développant souvent pendant des années, jusqu'à ce que le malheureux ne soit plus que l'ombre agitée de lui-même. Elle est aussi commune et est en effet, je crois, plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, alors que j'ignore toutefois si la saison ou le tempérament ait une quelconque influence en la matière. Il y a trois particularités dans cette maladie : sa nature héréditaire, la tendance à la folie et au suicide, le fait qu'elle ne se manifeste comme maladie grave qu'à l'âge adulte. » [9]

Bien qu'aujourd'hui, la MH soit décrite à tous les âges, elle débute classiquement entre 30 et 40 ans [2,7]. Cependant 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 [8]. Les formes adultes ou tardives sont plus souvent transmises par la mère alors que les formes juvéniles plus souvent transmises par le père. Elle provoque 3 types de troubles : des désordres moteurs (chorée chronique principalement), des troubles cognitifs et des troubles comportementaux. Elle conduit en 10 à 30 ans à un tableau de dépendance motrice et cognitive sévère. Le décès est souvent lié à un état de dénutrition (cachexie), aux affections cardiovasculaires, aux infections intercurrentes, aux pneumopathies de déglutition sans oublier les suicides [19]. L'ordre d'apparition des troubles est assez variable d'un individu à un autre. Il n'existe actuellement aucun traitement curatif de la MH. La qualité de vie est aujourd'hui améliorée par les neuroleptiques et la rééducation physique dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire [2].

#### **I.4. ANATOMO-PHYSIOLOGIE**

Le système nerveux somatique est subdivisé en système nerveux central (SNC) et en système nerveux périphérique (SNP). Les signaux électriques à l'origine de la plupart des fonctions de la vie de relation naissent des centres supérieurs, en l'occurrence le SNC représenté par le cerveau et la moelle spinale. Nous allons nous intéresser d'une part aux structures anatomiques du système moteur involontaire (voies extrapyramidales) à l'origine de la chorée et d'autre part aux structures contrôlant les fonctions cognitives et psycho-comportementales (cortex cérébral).

##### **I.4.1. Principales formations impliquées**

Le striatum (corps strié) est une entité fonctionnelle située à l'entrée du système des noyaux de la base. Il reçoit des afférences corticales et comprend 2 parties : le paléostriatum (pallidum) d'une part et d'autre part le néostriatum (noyau caudé et putamen). Le pallidum est subdivisé en 2 parties : le

globus pallidum interne (GPi) et le globus pallidum externe (GPe). Le néostriatum (noyau caudé + putamen) reçoit des informations de tout le cortex. Le néostriatum est la formation anatomique la plus altérée dans la MH. Le striatum est doté de récepteurs dopaminergiques D1 pour la voie directe activatrice corticale et de récepteurs D2 pour la voie indirecte inhibitrice corticale. Ses neurotransmetteurs (NT) essentiels sont la dopamine et l'acétylcholine (Ach) qui ont une action antagoniste.

Le locus niger (LN) ou substance noire est un noyau mésencéphalique qui contrôle les NGC en particulier le néostriatum. Il est subdivisé en 2 parties : une partie réticulaire (LNr) et une partie compacte (LNC). Les neurones du LNC font synapse avec les neurones du striatum pour favoriser l'activation thalamo-corticale. Ainsi le LN active la voie directe et inhibe la voie indirecte.

Le complexe effecteur est constitué par l'ensemble GPi/LNr. Il siège à la sortie du système des ganglions de la base. Sa relation avec le striatum est à l'origine de la concurrence entre les voies directes et indirectes.

Le noyau sous thalamique (NST) est une formation anatomique interposée entre le thalamus et la substance noire. Il est excitateur glutaminergique contrairement au néostriatum qui est inhibiteur.

Le thalamus pilote les rythmes corticaux. C'est le pacemaker thalamique car il dispose de neurones à activité spontanée permanente.

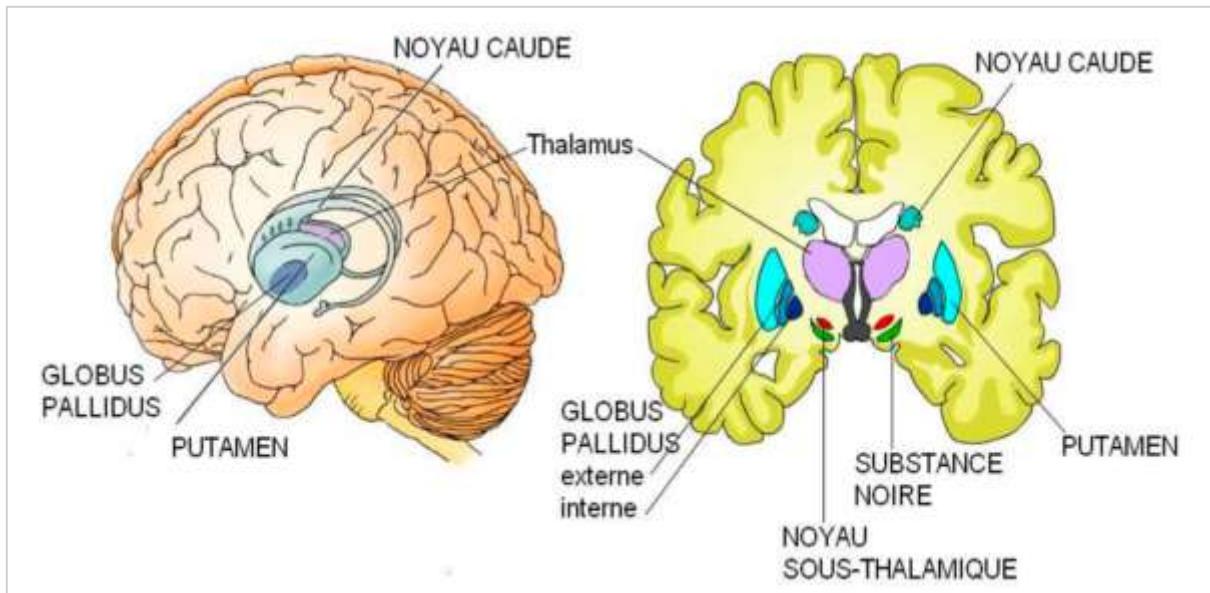


Figure 2 Représentation 3D (A) et en coupe frontale (B) des ganglions de la base et du thalamus (Lepron E. 2009) [4]

#### I.4.2. Voies cortico-sous-corticales (cortico-nucléo-corticales)

Elles permettent de contrôler l’activation corticale grâce à des chemins reliant le striatum (entrée) et le thalamus (sortie). Pour interpréter les mouvements anormaux, ce sont les boucles motrices qui sont évoquées. Nous distinguons 2 voies : la voie directe et la voie indirecte (figure 3).

Le cortex envoie des projections glutamatergiques excitatrices vers le premier niveau des ganglions de la base représenté par le striatum (noyau caudé + putamen) [19]. Dans la voie directe, les neurones de projection GABAergiques du striatum inhibent les effecteurs du circuit (GPi/SNr). Ceci entraîne une levée d’inhibition des noyaux cibles sur le thalamus et une activation corticale. On dit que la voie directe sous-tend un mécanisme de rétroaction « feedback » positif sur le cortex.

La voie indirecte est médiée par le GPe qui subit une inhibition GABAergique d’origine striatale. Deux issues se dessinent mais avec la même finalité ; d’une part, la levée d’inhibition du complexe GPi/SNr. Ce dernier réalisera une inhibition du thalamus et une réduction de l’activation corticale. D’autre part la levée d’inhibition du NST par le GPe permettra une activation du complexe

GPi/SNr avec comme corolaire une réduction de l'activation corticale. On dit que la voie indirecte exerce un effet de *feedback* négatif sur le cortex.

Ces deux voies exercent des actions opposées mais restent en équilibre en situation physiologique. On admet que le rôle de la voie directe est de sélectionner et d'activer des muscles pour un acte moteur déterminé alors que la voie indirecte inhiberait des synergies non souhaitées.

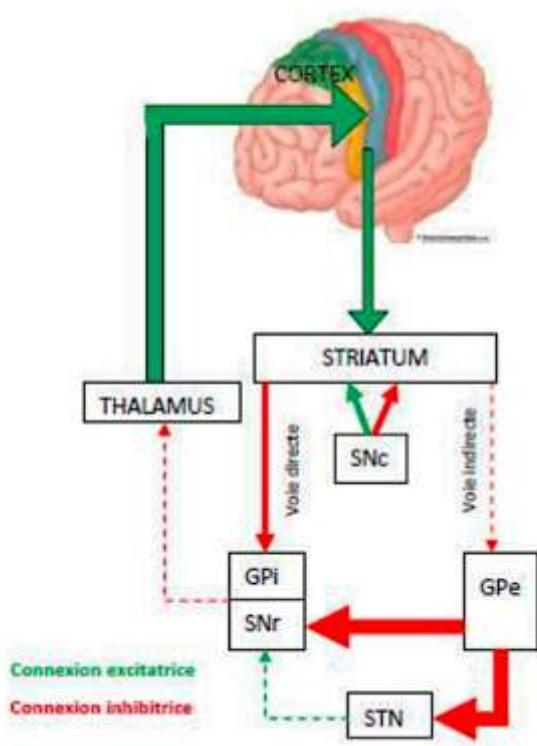


Figure 3 Vue schématique des voies d'acheminement de l'information entre le striatum et les autres ganglions de la base (Gazzaniga, 2000)[4]

Légende : le striatum est représenté par le noyau caudé et le putamen. STN : noyau sous thalamique SNC : Substance noire compacte

## I.5. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Au plan macroscopique, l'atrophie bilatérale du striatum est la caractéristique la plus précoce et la plus marquée précédant l'apparition des signes cliniques (Figure 4). Elle touche 60 % du noyau caudé et du putamen dans les formes courantes évoluées (90 % dans les formes infantiles)[2]. L'atrophie putamino-caudée

s'accompagne d'une dilatation souvent considérable des cornes frontales des ventricules latéraux. Cette dilatation réalise finalement une allure d'ailes de papillons de la corne frontale des ventricules latéraux [19].

L'atrophie corticale est variable mais généralement présente. Elle peut être sévère dans les stades avancés sans qu'il existe une relation directe entre le degré d'atrophie corticale et la durée d'évolution de la maladie. Elle prédomine habituellement aux lobes frontaux [19]. Aux stades tardifs, cette atrophie touche tout l'encéphale qui pèse alors 400 grammes de moins qu'un cerveau moyen de 1300-1400 g [34].

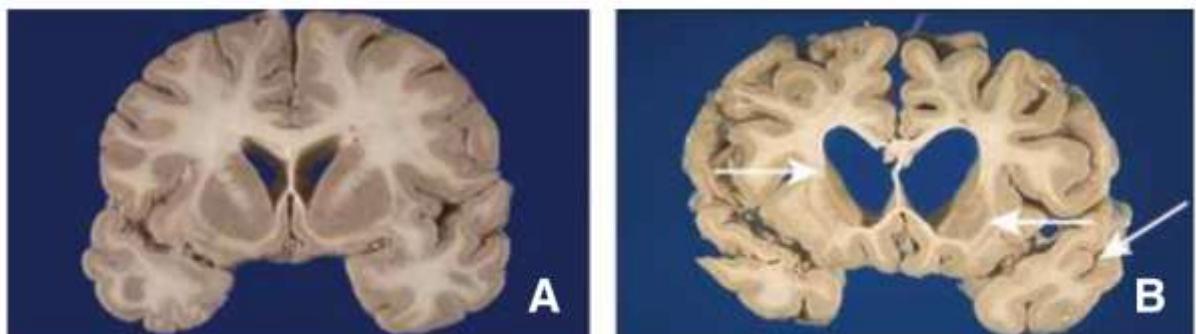


Figure 4 Comparaison d'une coupe cérébrale coronale passant par le striatum d'un sujet non atteint de maladie de Huntington (A) et d'un sujet atteint (B).

Les flèches indiquent l'atrophie du noyau caudé, du putamen et du cortex (cliché de P. Rémy, URA-CEA-CNRS 2210, Orsay)

Au plan microscopique, les neurones les plus touchés sont les petits interneurones Golgi type II, essentiellement GABAergiques, et correspondent à l'essentiel des voies de sortie du striatum. L'atteinte des grands neurones seraient surtout rencontrée dans les formes akinéto-rigides. La dégénérescence neuronale affecte surtout les cellules des matrices.

Au plan chronologique, la destruction neuronale suit 2 gradients d'évolution : l'un dorso-ventral (atteinte primitive des régions postérieures du putamen progressant vers l'avant) et l'autre oblique, débutant dans les régions dorsales et médianes des noyaux caudés et du putamen et s'étendant vers les régions ventrales et latérales.

Des grades anatomo-cliniques d'évolution de la maladie fondés sur l'atrophie striatale et l'évolution clinique ont été définis par Vonsattel [35].

Le globus pallidus, le NST, la substance noire, le cortex cérébral, le cervelet, l'hippocampe, l'hypothalamus et le thalamus sont aussi concernés par la perte neuronale. Dans le cortex cérébral, la perte neuronale prédomine au niveau des 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> couches. A cette perte neuronale s'ajoute une réduction du réseau myélinique striato-pallidal.

Les lésions neuronales concernent les corps cellulaires mais aussi les dendrites et les axones. La microglie est le siège d'une réaction inflammatoire et une gliose progresse au cours de la maladie. Une caractéristique neuropathologique de la MH est la présence d'inclusions intranucléaires composées de fragments N-terminaux de la Htt mutante, d'ubiquitine et d'autres protéines. Ces agrégats intranucléaires de protéine mutée sont communs à toutes les maladies à polyglutamines. On retrouve les inclusions essentiellement dans les noyaux des neurones mais également dans le cytoplasme et les terminaisons axonales. Dans les modèles murins, on a pu les détecter dans le muscle strié, le muscle cardiaque, le foie, les glandes surrénales, le pancréas, les reins, le duodénum et la paroi gastrique [36].

De nombreuses lésions ont été décrites en microscopie électronique :

- des anomalies mitochondrielles
- une diminution des ribosomes
- des anomalies de la membrane nucléaire avec désorganisation du nucléole
- une surcharge neuronale en lipofuscine
- une accumulation de réticulum endoplasmique lisse [19].

## I.6. GENETIQUE

### I.6.1. Cadre nosologique

La MH est une affection héréditaire à transmission autosomique dominante (TAD). La pénétrance du gène est complète, ce qui signifie que tous les porteurs de la mutation développent les symptômes de la maladie, à moins qu'ils ne décèdent prématurément [2,19].

Elle appartient à la famille des maladies à expansions de triplets (codon) qui peuvent être séparés en 2 catégories (tableau 3). Les maladies à polyglutamines sont liées à l'expansion de triplets CAG localisées dans un exon où elles codent pour des polyglutamines (contenus dans la protéine, produit du gène) avec un seuil pathologique autour de 40 copies [2]. Ces maladies partagent plusieurs caractéristiques :

- Un début à l'âge adulte et souvent corrélé au nombre de répétitions ;
- Un phénomène d'anticipation, c'est à dire une tendance à l'apparition plus précoce des symptômes d'une génération à l'autre ;
- La possibilité de néomutations à partir d'un allèle intermédiaire ;
- La présence d'inclusions intranucléaires formées par l'accumulation de protéines anormales, observées dans les tissus cérébraux des patients atteints.

Le second groupe de maladies à expansion de triplets survient en région non codantes et sans polyglutamine dans la protéine produite.

Tableau 3 Maladies à polyglutamines et autres maladies à répétition de triplets

	Maladies	Protéines	Transmission	Répétition
<b>Maladies à polyglutamines</b>	Maladie de Huntington	Huntingtine (Htt)	AD	CAG
	Maladie Huntington Disease-Like 2 (HDL2)	Junctophiline-3	AD	CTG/CAG
	Maladie de Kennedy (SBMA <sup>1</sup> )	Récepteurs aux androgènes	XR	CAG
	SCA 1/2/3	Ataxine-1/2/3	AD	CAG
	SCA6	Sous-unité alpha du canal calcique	AD	CAG
	SCA7	Ataxine-7	AD	CAG
	SCA17 (HDL4)	Tata Binding protein	AD	CAG
	DRPLA <sup>2</sup>	Atrophine-1	AD	CAG
<b>Expansion en région non codante</b>	X-fragile (FRAXA)	FMRP <sup>3</sup>	XD	CGG
	Retard mental lié à l'X	AFF2	XR	CGG
	Dystrophie myotonique	Myotonine	AD	CTG
	Ataxie de Friedreich	Frataxine	AR	GAA
	SCA8	Ataxine-8	AD/AR	CTG
	SCA12	Sous-unité de la protéine phosphatase PP2A	AD	CAG

AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant ; XR : récessif lié à l'X ; XD : dominant lié à l'X ; SCA : spinocerebellar ataxia type

1 Amyotrophie bulbospinale liée à l'X.

2 Atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne.

3 Fragile-X mental retardation protein.

## I.6.2. Gène de la MH et sa transmission

La mutation à l'origine de la MH est une expansion hétérozygote (rarement homozygote) anormalement longue de répétitions de triplets CAG (codant pour la glutamine). Cette répétition est visible dans le gène de la huntingtine (Htt) initialement appelé *IT15* pour «*interesting transcript 15*» [2,8,12,14]. Ce gène est localisé en 4p16.3 (bras court du chromosome 4) dans sa partie N-Terminale, plus précisément dans la région 16, sur la bande 3 (figure 5) [12]. La fonction de la protéine Htt n'est pas encore clairement élucidée.

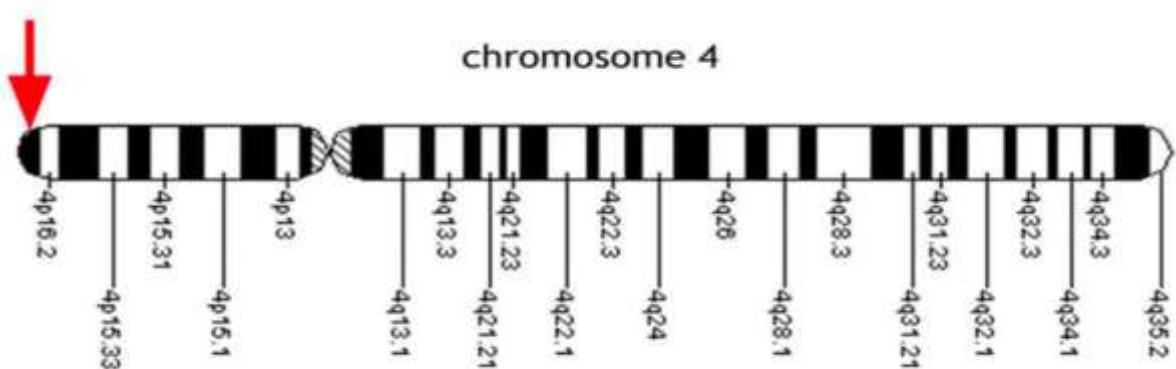


Figure 5 Localisation du gène *IT15*, associé à la maladie de Huntington (Lepron E. 2009)

Cette mutation est retrouvée dans tous les cas prouvés de MH quel que soit le groupe ethnique et la race [19]. Les allèles normaux du gène comportent 6 à 35 répétitions avec un pic de fréquence à 16 [2]. Les allèles pathologiques comprennent 36 à plus de 100 répétitions avec un pic à 40 (figure 6).

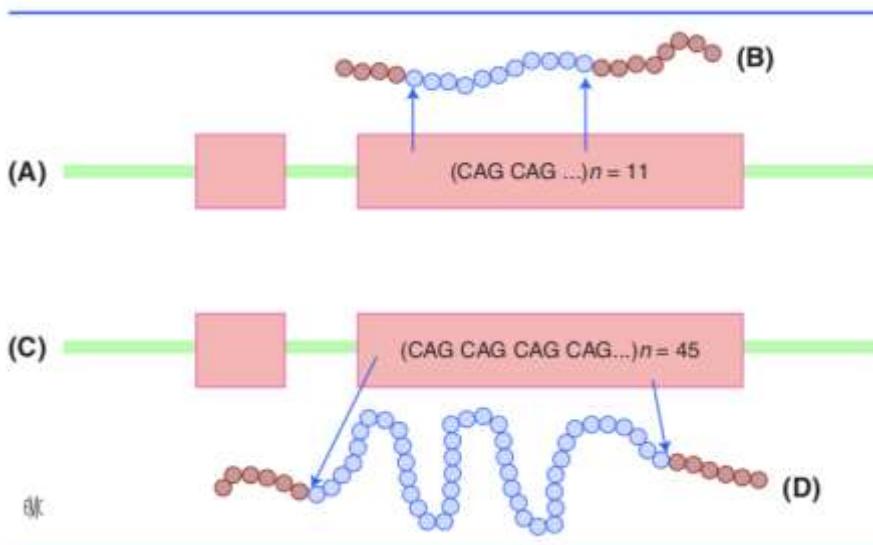


Figure 6 Mutation du gène de la Huntington [2]

Légende : CAG : cytosine (C) Adénine (A) et Guanine (G)

Pour l'allèle normal (A), la répétition donne une séquence normale d'acides aminés dans la protéine Htt sauvage (B). Pour l'allèle muté (C), la répétition de trinucléotides CAG dépassant 35, une polyglutamine apparaît dans la protéine Htt mutée (D).

Ainsi le phénotype de MH n'apparaît qu'au-dessus de 35 répétitions. Cependant le gène présente une instabilité lors de sa transmission entre 27 et 35 répétitions. Dans ce dernier cas, nous parlons d'allèle intermédiaire puisque la séquence de répétition peut se modifier lors de la transmission méiotique. Ainsi des mutations *de novo* peuvent se produire chez les enfants de porteurs masculins de 27 à 35 répétitions [37].

Un allèle comportant moins de 27 répétitions reste stable dans la descendance et n'est en règle jamais associé à un phénotype de MH. Entre 36 et 39 CAG, la pénétrance est réduite (incomplète) et certains individus ne développent pas la maladie et pour ceux qui la développent, elle tend à apparaître à un âge plus tardif. Les porteurs de 40 répétitions et plus ont par contre la certitude de développer des symptômes, généralement à l'âge adulte. Le tableau suivant résume le niveau d'expression de la MH en fonction du nombre de répétition de CAG chez le sujet porteur.

Tableau 4 classification du phénotype clinique selon le nombre de répétitions de CAG dans le gène Huntingtine

Nombre de répétitions CAG	Classification	Expression de la maladie chez le sujet porteur
< 27	Normal	Non affecté
27 – 35	Intermédiaire	Non affecté
36 – 39	Pénétrance réduite	Variablement affecté
> 39	Pénétrance complète	Affecté

La forme juvénile de la maladie se retrouve chez les porteurs de plus de 60 triplets. Ces patients ont souvent hérité de l'allèle muté de leur père. Ainsi par phénomène d'amplification, le nombre de répétitions a connu une augmentation dans la transmission (phénomène d'anticipation). C'est aussi le résultat d'une instabilité de la région concernée durant la méiose [38]. Ainsi les transmissions paternelles de la mutation réalisent une tendance plus marquée à l'expansion.

Dans les formes de MH à révélation tardive, entre 50 et 70 ans, il existe une forte prédominance de transmission maternelle [39]. Il existe donc une corrélation statistique inverse mais non linéaire entre d'une part la nombre de répétitions CAG et d'autre part l'âge de début de la maladie. Il est cependant impossible de prédire à un individu, l'âge d'apparition des symptômes en fonction du nombre de CAG. Aussi le nombre de répétitions CAG ne détermine pas l'ordre d'apparition des symptômes, ni leur prédominance.

### I.6.3. Homozygotes

Quelques études sur de petites séries de patients ayant 2 copies du gène muté n'ont pas encore permis de trancher sur les particularités de ces patients homozygotes. Il est quand même à noter qu'ils peuvent présenter un phénotype de MH « classique » avec une mutation transmise par chacun des parents. Une étude a montré une évolution plus rapide chez les patients homozygotes mais

d'autres études méritent d'être réalisées pour préciser les particularités de cette situation [40].

## I.7. PATHOGENIE

### I.7.1. Mécanisme physiopathologique

A travers l'étude de nombreux modèles (cellulaire, murins, primates), plusieurs dysfonctionnements cellulaires ont été identifiés et permettent de mieux comprendre la cascade d'évènements responsables de la maladie [41]. Néanmoins, l'ensemble des mécanismes conduisant à la perte neuronale reste à ce jour incomplètement élucidé [42].

Dans la MH, la dégénérescence s'observe principalement au niveau du SNC. La chorée est consécutive à une atteinte prédominante du striatum. Cette dernière réalise une réduction de l'activité GABAergique inhibitrice exercée par le striatum sur le globus pallidum [43].

Les lésions principales portent sur les neurones épineux moyens, particulièrement ceux impliqués dans la voie indirecte projetant sur le GPe [44]. La levée d'inhibition du GPe favorise l'inhibition du NST. Il en résulte une réduction des projections excitatrices du NST sur le GPi et, une désinhibition excessive du thalamus rendant compte des mouvements anormaux. 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 [45]. Cela explique les troubles cognitifs et psychiatriques. La protéine huntingtine est impliquée dans de nombreuses fonctions cellulaires et les mécanismes qui conduisent à la perte neuronale sont complexes. Des fragments de protéines Htt mutées forment des agrégats

neuronaux nucléaires et cytoplasmiques caractéristiques de la maladie, mais dont le rôle dans la pathogenèse est controversé.

### I.7.2. Fonction de la Huntingtine sauvage

La huntingtine (Htt) est une protéine de 348 kDa exprimée dans le SNC et le SNP dont toutes les fonctions ne sont pas encore élucidées [46]. Elle est surtout cytoplasmique mais existe également au niveau nucléaire. Elle interagit avec une grande variété de protéines et est impliquée dans de nombreux processus cellulaires : la transcription des gènes, le trafic axonal et vésiculaire, les voies de signalisation de survie cellulaire et d'apoptose, l'endocytose. Elle est essentielle au bon développement embryonnaire et intervient dans la production du *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) en stimulant sa synthèse et en favorisant son transport vers le striatum [2]. Elle agit aussi sur l'activité synaptique.

### I.7.3. Mécanismes conduisant à la perte neuronale dans la MH

Plusieurs mécanismes neurobiologiques conduisent à cette perte neuronale. Au nombre de ces mécanismes, citons la réduction de la synthèse du BDNF et de son transport axonal et vésiculaire. La huntingtine normale module la transcription de gènes neuronaux dont celui du BDNF. Par ailleurs la huntingtine interagit avec la machinerie moléculaire qui permet le transport des vésicules et organelles le long des microtubules par le biais de protéines comme la HAP1 associée à la sous-unité p150Glued de la dynactine. Les déficits de production et d'acheminement du BDNF vers le striatum contribuent à réduire le support trophique exercé par ce facteur sur le striatum.

L'hypothèse excitotoxique propose que la dégénérescence striatale observée dans la MH résulterait de l'activation excessive des récepteurs du glutamate, en particulier les récepteurs de type NMDA [47]. Plusieurs agonistes des récepteurs NMDA ont été utilisés dans des modèles animaux de la MH. En effet, la

neurotoxicité du 3-NP chez le primate a confirmé l'hypothèse d'un mécanisme excitotoxique indirect dans l'étiologie de la MH. Dans ce contexte expérimental, la maladie pouvait survenir par le biais d'altérations mitochondrielles, de perturbation du calcium, de réduction de l'activité d'enzymes de phosphorylation dans le transport des chaines d'électrons. Tous ces évènements conduisent à l'activation d'enzymes délétères tels que les calpaïnes, les caspases et les endonucléases.

Tandis que la maladie progresse, les caspases-3, -8 et -9 sont activées et on assiste à la libération cytosolique de cytochrome C et d'autres protéines pro-apoptotiques (Smac/Diablo ou AIF) amplifiant le signal de l'apoptose [48]. La Htt mutée est sujette à une protéolyse accrue par des protéases (caspases, calpaïnes, cathepsines). C'est l'une des clés du processus physiopathologique conduisant à l'agrégat de fragments toxiques de protéines clivées contenant l'expansion de polyglutamines.

Il est possible que le système ubiquitine-protéasome soit bloqué par l'accumulation de Htt mutée, réduisant son rôle de protection vis-à-vis des protéines mal configurées potentiellement toxiques. La Htt mutante semble perturber la transcription de l'information génétique en interagissant avec des facteurs transcriptionnels activateurs (p53, Sp1, NF-KB) ou répresseurs (REST-NRSF). On rapporte des altérations dans le remodelage de la chromatine via une activité anormale des histones (indispensables à la décondensation de l'ADN), une réduction d'expression de la protéine MSK1 dans le striatum alors que sa surexpression rétablit les dysfonctions striatales (rétraction neuritique, agrégats, mort neuronale) induites par la protéine mutée [49].

## **I.8. IMPACT PSYCHO-SOCIAL DE LA MH**

Les implications sociales de la MH sont graves, affectant tous les membres de la famille et de la communauté dans son ensemble. C'est un excellent exemple de maladie familiale : pour chaque personne affectée, il y a environ 10 personnes

dans l'environnement immédiat, y compris les personnes à risque, le conjoint non affecté et d'autres membres de la famille, qui souffrent des conséquences sociales de grande envergure de la maladie [50].

L'annonce du diagnostic de la MH est ressentie par de nombreux patients comme un événement très pénible au plan psychologique. Les patients craignent le handicap physique et mental, l'appauprissement économique et la stigmatisation sociale. Beaucoup se sentent coupables d'avoir transmis le gène à leur progéniture mais surtout de l'avenir incertain et instable pour leur descendance. La tragédie de ce trouble est qu'il frappe dans la force de l'âge, lorsque les responsabilités sociales et les possibilités financières sont grandes, les patients « devenant sénile sans vieillir ». Les personnes affectées redoutent de perdre leur dignité personnelle, illustrée par l'échec progressif du contrôle sphinctérien vésical et intestinal. Tous ces facteurs favorisent la dépendance et la dépression. En 1980, le risque qu'une personne atteinte de MH en Afrique du Sud se suicide était environ 2200 fois plus élevé que dans la population générale [50].

Plusieurs cas répétés de comportements antisociaux sont rapportés : des conduites auto ou hétéro-agressives. Dans le contexte sénégalais et subsaharien, les autorités pénitentiaires et les hommes de droit méconnaissent souvent ce trouble et ses implications.

L'expérience d'être à risque a été dévastatrice pour les personnes concernées. Cette expérience est décrite comme « vivre sous une falaise, en attendant un glissement de terrain » ou comme « vivre avec une bombe à retardement ». Une faible proportion de personnes à risque en Afrique du Sud ont choisi de ne pas se marier ou de ne pas avoir d'enfants.

Le conjoint est souvent seul, devant s'occuper du patient à domicile. Ceci est aggravé par l'isolement inévitable qui s'ensuit après des embarras sociaux répétés et le rejet par de vieux amis. Les maladies du mouvement (épilepsie et mouvements anormaux) sont encore considérées comme contagieuses dans notre

contexte socioculturel. Les conjoints portent souvent la lourde tâche d'informer les enfants des implications de leur statut à risque. En dehors de quelques cas de divorces, les conjoints ont souvent choisi de rester avec leur partenaire dans l'étude sud-africaine de 1980. Par contre, de nombreux partenaires se plaignent de l'indifférence du corps médical.

Les handicaps moteur et cognitif de la MH conduisent à une augmentation du *Disability Adjusted Life Years* (DALY). Son impact sur l'économie familiale dans nos pays à revenus limités est énorme. Par exemple aux USA, le coût direct minimum pour la prise en charge d'une seule personne atteinte de MH variait de 65 000 dollars à 234 000 dollars pour le coût direct à vie [50].

## I.9. ÉTHIQUE BIOMEDICALE ET MALADIE DE HUNTINGTON

Traditionnellement, le paradigme qui guide les généticiens médicaux est l'éthique fondée sur des principes. Les principes fondamentaux de ce système incluent le respect de l'autonomie, la bienfaisance, la non-malfaisance et la justice, mais l'autonomie semble occuper une place centrale. Ces principes sont aussi basés sur l'éthique des soins, qui implique un aperçu et une compréhension de la situation, des besoins et des sentiments de quelqu'un d'autre, et la réactivité du conseiller à la situation de cette personne.

Dans le cadre des tests prédictifs de la MH, la problématique est de savoir s'il est éthique de fournir aux individus des informations sur leur santé future lorsqu'aucun traitement pour la maladie n'est disponible. Quels sont les problèmes de bienfaisance, de non-malfaisance, de justice, et si le service est offert, comment il devrait être mené équitablement [51]?

Par exemple, Jennifer Kromberg et collaborateurs, rapportent un dilemme dans le cadre du conseil génétique de patients à risque de MH. La première question était de savoir si une jumelle éventuellement homozygote avait le droit de subir un test prédictif pour la MH si l'autre refusait un tel test. Initialement le conseil

génétique avait reconnu que l'autonomie et la liberté de la jumelle A était compromise par le refus de la jumelle B. Les patientes n'étant pas soumises au régime du secret médical, l'information de la jumelle A sur son statut engendrerait très probablement la connaissance du statut de la jumelle B vue que chacun a 50% de risque de contracter la maladie et que la pénétrance de la maladie est souvent complète. Finalement un second conseil génétique est parti de l'incapacité à prouver génétiquement l'homozygote (la jumelle B refusant le test de zygosité) pour justifier l'autonomie et le droit d'être testé comme prioritaire pour la jumelle demandeuse [51].

## **II. DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE HUNTINGTON**

### **II.1. DIAGNOSTIC POSITIF ET ETIOLOGIQUE**

Selon le patient, nous distinguons le diagnostic de MH au stade prénatal, au stade présymptomatique et au stade symptomatique.

#### **II.1.1 TDD<sup>4</sup> : Maladie de Huntington de l'adulte au stade symptomatique**

La suspicion de MH se base sur un tableau clinique évocateur et une anamnèse familiale positive

##### ***II.1.1.1 Interrogatoire***

L'âge moyen de déclaration de la maladie se situe entre 35 et 44 ans. Le début de la maladie est souvent défini par l'apparition de signes moteurs évocateurs. Le tableau suivant résume de manière non exhaustive les éléments devant faire suspecter une MH.

---

<sup>4</sup> Type de description

Tableau 5 Éléments clés évocateurs d'une Maladie de Huntington en médecine générale [8]

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 décisionnelles, attention, entre autres engendrent fréquemment des difficultés professionnelles voir un licenciement
Troubles psychiatriques : typiquement irritabilité / agressivité, anxiété dépression, troubles obsessionnels compulsifs et apathie

Dès lors que ces derniers éléments sont retrouvés, il est recommandé de référer le patient dans un centre spécialisé pour un diagnostic adéquat. Dans de rares cas, des patients avec une MH prouvée génétiquement ont une anamnèse familiale négative.

L'anamnèse familiale positive conduira à réaliser un pedigree qui sera construit avec le patient, les parents ou les accompagnants. L'intérêt est double : d'abord déterminer le mode de transmission qui guidera le choix dans la recherche des anomalies génétiques et préparer le conseil génétique.

Le début des troubles est insidieux. Ils peuvent être confondus avec des manifestations de nervosité ou d'impatience. Les mouvements choréiques sont le maître symptôme mais ne sont pas indispensables. L'atteinte motrice peut se révéler sous la forme de bradykinésie. Elle peut être précédée par des altérations cognitives ou comportementales.

Certains patients présentent des symptômes sans histoire familiale. Plusieurs causes peuvent être évoquées : les néomutations, le phénomène d'anticipation, le

décès précoce de l'ascendant ou un défaut de diagnostic chez le parent atteint, l'adoption, les ruptures avec la famille naturelle ou une méconnaissance de la paternité [2].

#### ***II.1.1.2. Examen physique***

##### **a) Le syndrome moteur**

Il comprend une combinaison complexe d'anomalies hyper et hypokinétiques (chorée, troubles du tonus, troubles oculomoteurs, impersistence motrice, akinésie, troubles de la posture et de la marche) variables d'un individu à l'autre et au cours de la maladie.

- La chorée est le principal symptôme de la maladie chez l'adulte. On parle encore souvent de chorée de Huntington. La *World Federation of Neurology* (WFN) la définit comme « une succession de mouvements spontanés excessifs, abrupts, imprévisibles et irréguliers » [7]. Ce sont des contractions musculaires involontaires rapides, brusques, irrégulières et arythmiques. Elles sont anarchiques, concernent des territoires musculaires variés et s'apparentent à des gestes sans finalité. Elle est majorée par la fatigue, le stress, le calcul mental et l'émotion [2,7]. Elle peut être volontairement interrompue ou bloquée par le patient de façon assez transitoire. Le repos complet peut la faire disparaître mais il arrive que la chorée persiste dans le sommeil.

Leur localisation est variable et leur installation progressive. Discrète au début, elle peut passer inaperçue et prendre l'aspect de haussements de sourcils, de clignements, de pianotage des doigts. Ils peuvent s'observer au niveau des membres, du tronc et du visage selon les patients [52].

Aux membres supérieurs, la chorée débute aux doigts suivi par le classique soulèvement involontaire des épaules pour s'étendre à la totalité des membres supérieurs. Les membres inférieurs sont atteints tardivement et la

chorée prédomine aux orteils et aux pieds. Au niveau du tronc, le patient fait une extension vers l'arrière, une flexion en avant et une inclinaison latérale. Il réalise aussi une rotation plus ou moins étendue du tronc sur son axe. A un stade avancé, elle peut intéresser tout le corps y compris les muscles respiratoires et laryngés.

Il y aura une aggravation progressive du syndrome choréique puis on peut assister à une régression à mesure que s'amplifient les autres signes moteurs.

- La troubles du tonus sont fréquents. Une hypotonie peut être associée au début. Cette dernière laissera place à une hypertonie extrapyramidal au stade tardif (forme akinéto-rigide de Westphal).

La dystonie peut dominer le tableau clinique chez certains adultes ayant un phénotype rigide ou alors dans les stades avancés de la maladie. Elle est plus marquée chez les patients les plus jeunes. Cette dystonie atteint le tronc, le visage (dystonie de la mâchoire, bruxisme) et les membres. Elle peut entraîner des rétractions tendineuses avec une rigidité. Son évolution semble progressive et corrélée à celle de la bradykinésie et des troubles oculomoteurs.

- La bradykinésie apparaît aussi précocement lors de mouvements répétés, par exemple d'ouverture et de fermeture des mains (épreuve des marionnettes). Elle est associée à une pauvreté des mouvements. Elle est caractérisée par une lenteur de plus en plus marquée dans les gestes. Les épreuves de temps de réaction montrent un retard à l'initiation et une lenteur du mouvement en général. Elle domine le tableau dans les formes avancées où elle sera associée à une rigidité et à une dystonie prédominante.
- Les troubles de la marche sont multifactoriels liés à la chorée, à la dystonie, aux troubles de la posture et au syndrome akinéto-rigide avec hypokinésie ou même à la spasticité ou à la participation cérébelleuse. Le tableau 6 résume les caractéristiques du trouble de la marche chez le patient MH.

Nous pouvons aussi décrire une tendance à la propulsion et à la festination, des épisodes de flexion intempestives du genou, une impossibilité à marcher en tandem. On peut occasionnellement retrouver une apraxie de la marche, une tendance à s'accroupir et une tendance à la rétropulsion [53]. Les chutes sont la principale complication de l'ataxie.

*Tableau 6 Caractéristiques de la marche du patient présentant une MH [53]*

---

un déséquilibre
une tendance aux embardées latérales (progression en « zigzag »)
un élargissement du polygone de sustentation (assez similaire à ce qui est observé chez le patient cérébelleux)
une perte des mouvements associés des bras
des difficultés dans les demi-tours (demi-tours « en bloc », similaires à ceux présentés par les patients parkinsoniens)
Une vitesse de marche variable

---

- Les troubles posturaux sont caractérisés par une instabilité posturale importante en rapport avec un déficit des contrôles multimodaux (somato-sensitifs et visuels) (*Thian et al, 1992*). En station debout, les déplacements latéraux sont augmentés par rapport aux déplacements dans le plan sagittal (inverse à la normale) témoignant d'une instabilité posturale (*Valade, 1981*). L'échelle de Berg permet d'évaluer l'équilibre postural et le « time-up and go » évalue l'équilibre statique et dynamique. Un score à l'échelle de Berg inférieur ou égal à 40/56 associé à un temps de parcourt au « time-up and go » test supérieur ou égal à 14 secondes permet d'identifier les patients huntingtoniens chuteurs [53].

- Les troubles oculomoteurs sont présents dès le début de la maladie [7]. Il s'agit surtout d'un ralentissement, de difficultés d'initiation des saccades, et de difficultés à la poursuite oculaire qui est saccadée surtout dans la verticalité.
- L'impersistance motrice se traduit par une incapacité à maintenir une position fixe : protraction linguale, fermeture des yeux. Elle peut aggraver la maladresse gestuelle.

D'autres troubles moteurs sont décrits mais sont très inconstants au début.

- La dysarthrie et la dysphagie sont liées à l'atteinte de la musculature pharyngée et laryngée. Elles sont favorisées par l'impersistance motrice et les mouvements involontaires respiratoires, laryngés et de la face. La dysarthrie est décrite comme une parole saccadée, au débit irrégulier, dyspnéique : le malade s'arrête au milieu d'une phrase, d'un mot, lorsqu'une contraction du diaphragme vient interrompre la colonne d'air qui passe par le larynx [19]. Elle peut rendre le discours inintelligible et contribuer à l'isolement du malade.
- La dysphagie pourra entraîner des fausses routes qui représentent une cause de malnutrition mais aussi d'aggravation brutale de la symptomatologie. Elle est multifactorielle, liée à la chorée oro-bucco-laryngée, celle du tronc et des membres. Il peut s'agir d'une tachyphagie qui accompagne une tendance à la glotonnerie mais aussi d'une sensation de blocage du bol alimentaire [2].
- Les troubles de l'écriture sont discrets au début. Cette fonction se fera avec plus de difficultés attentionnelle et nécessitera plus de concentration. Au début de la maladie, l'écriture s'altère du fait de l'hyperkinésie. Elle est irrégulière, macrographique et dans les cas extrêmes se limitera à des traits.

- Un syndrome pyramidal non déficitaire est souvent décrit et associe une hyperréflexie ostéotendineuse et un signe de Babinski. Il peut ainsi exister une spasticité affectant le mouvement.
- Bien qu'elle ne soit que rarement décrite, une ataxie cérébelleuse cinétique peut réaliser un tremblement et accentuer la maladresse.
- Les myoclonies sont le fait d'une participation corticale et sont inhabituels dans cette forme classique de l'adulte. Par contre des mouvements myocloniques sous corticaux non épileptiques sont parfois présents.

Divers troubles dysautonomiques sont moins fréquents. Les troubles vésicosphinctériens sont à type de mictions impérieuses, de fuites ou de mictions complètes inopinées. L'hypersalivation favorise les fausses routes. L'hypersudation et les troubles sexuels sont aussi décrits. Les troubles métaboliques associés à la MH ainsi que l'hypercinésie vont favoriser un hypercatabolisme et conduire presque constamment à un amaigrissement voire une cachexie [54].

### **b) Le syndrome cognitif**

Tout comme le syndrome moteur, il est progressif. Il est discret au début et peut parfois précéder les troubles moteurs de quelques années. Il joue un rôle majeur dans l'impact social de la maladie. Le tableau 7 résume les troubles neuropsychologiques de la MH.

Tableau 7 Caractéristiques neuropsychologiques de la Maladie de Huntington

<b>Type de démence</b>	Fronto-sous-corticale
<b>Age moyen de début</b>	44 ans [2]
<b>Amnésie antérograde</b>	Mémoire verbale surtout, persévérations ++ et intrusions Mémoire épisodique : difficultés de récupération de l'information encodée, améliorées par l'indication
<b>Amnésie rétrograde</b>	Moins sévère et plus tardive
<b>Trouble de l'attention</b>	Au premier plan avec retentissement professionnel Labilité attentionnelle
<b>Troubles exécutifs</b>	Important avec ralentissement intellectuel
<b>Troubles du caractère</b>	Dépression, impulsivité, apathie, rarement hallucinations
<b>Troubles visuo-spatiaux</b>	Précoce avec difficultés d'organisation et de récupération des informations spatiales
<b>Troubles du langage</b>	Dysarthrie tardive, simplification syntaxique par réduction du lexique et des liens sémantiques, paraphasies tardives
<b>Apraxie</b>	Tardive, praxie idéomotrice aggravant le syndrome moteur
<b>Agnosie</b>	Relative tardive

- Le syndrome dysexécutif réalise plusieurs troubles. La détérioration de la planification semble corrélée avec le score fonctionnel de référence de la MH, le *Total functional Capacity* (TFC) de l'UHDRS [2]. Elle se caractérise par une incapacité à gérer 2 tâches simultanées. On peut noter par ailleurs des troubles de l'apprentissage procédural, une perte d'initiative, un ralentissement du cours de la pensée, une inflexibilité cognitive pouvant entraîner une incapacité d'adaptation au contexte et de résolution des problèmes. Le test d'interférence de Stroop associé à l'UHDRS permettra d'évaluer l'attention et les fonctions exécutives.

- Les perséverations sont très évocatrices dans la MH. Les troubles de la mémoire procédurale seront révélés par des difficultés de mémorisation de séquences de gestes, indépendantes du syndrome moteur. L'encodage est initialement préservé.
- L'anosognosie parfois majeur complique la prise en charge.
- La détérioration cognitive globale peut être cotée au mieux en utilisant le MoCA ou le test du Sénégal adapté à notre contexte socio-culturel. Le MMSE peut également aider au diagnostic de déclin cognitif ou de démence.

### c) Les troubles psychiatriques

Contrairement aux troubles moteurs et cognitifs qui sont progressifs, la sévérité des symptômes psycho-comportementaux est indépendante du stade de la maladie [55]. Ils apparaîtraient au début de la maladie dans 1/3 des cas et peuvent conditionner la désinsertion professionnelle et familiale des patients [56]. Ils sont assez fluctuants au cours de la maladie. Les plus fréquents sont la dépression, l'irritabilité, l'anxiété et l'apathie avec des prévalences proches de 50 % [8].

- La dépression est parfois difficile à différencier de l'apathie. Elle ne justifie pas des mêmes traitements. Le suicide peut survenir à n'importe quel moment. Cela implique que cette tentative d'autolyse n'est pas forcément consécutive à une dépression sévère mais parfois liée à l'impulsivité caractéristique de la maladie. Les patients seraient plus susceptibles de se suicider dans les premières phases de la maladie, lorsque la dépression est sévère et la démence minime [50]. Les états maniaques et hypomanes ont été plus rarement rapportés [7].
- L'irritabilité est remarquée par le conjoint, souvent avant les signes moteurs. Elle est probablement liée à la perte de flexibilité mentale et aux difficultés d'adaptation entrant dans le cadre du syndrome dysexécutif. Elle

entraîne une agressivité souvent dirigée contre la famille ou le patient lui-même, rendant parfois le maintien au domicile périlleux. Le conjoint non malade est souvent devenu la cible des délires, des abus et parfois des attaques violentes du patient [50]. L'irritabilité et l'agressivité souvent minimisées ou niées par les patients peuvent être efficacement traitées. Elles doivent donc systématiquement être recherchées à l'interrogatoire en expliquant à la famille que c'est une conséquence de la maladie afin de dédramatiser la situation.

- L'apathie se caractérise par une perte d'intérêt pour les activités habituelles, un manque d'initiative, une indifférence à soi et aux autres. Elle se différencie de la dépression par l'absence de tristesse, de dévalorisation, de pessimisme et de perte de l'élan vital. Elle est présente au stade précoce.
- D'autres troubles sont moins fréquemment rencontrés. Il s'agit des troubles obsessionnels compulsifs, des troubles psychotiques, des addictions (tabac, alcool, drogue, benzodiazépines), des troubles des conduites alimentaires (boulimie, refus alimentaire) et sexuelles (augmentation ou diminution de la libido).
- D'autres comportements antisociaux sont rapportés : fugues, errance, coups de couteau, coups de feu, vol, atteinte à la propriété, troubles sexuels, exhibitionnisme, prostitution, viol. Ces troubles seraient liés à la désinhibition et au manque de contrôle des pulsions agressives de la démence huntingtonienne.

### *II.1.1.3. Examens complémentaires*

#### **a) Imagerie cérébrale**

L'imagerie cérébrale quelle que soit la technique utilisée ne peut pas confirmer l'étiologie de la MH mais elle permet d'éliminer d'autres causes de chorée et de trouver des indicateurs allant dans le sens de la MH. L'anomalie la plus évidente

visible à l'IRM et au scanner cérébrale est une atrophie du striatum, en particulier des noyaux caudés (figure 7). Cette anomalie peut précéder le syndrome moteur.

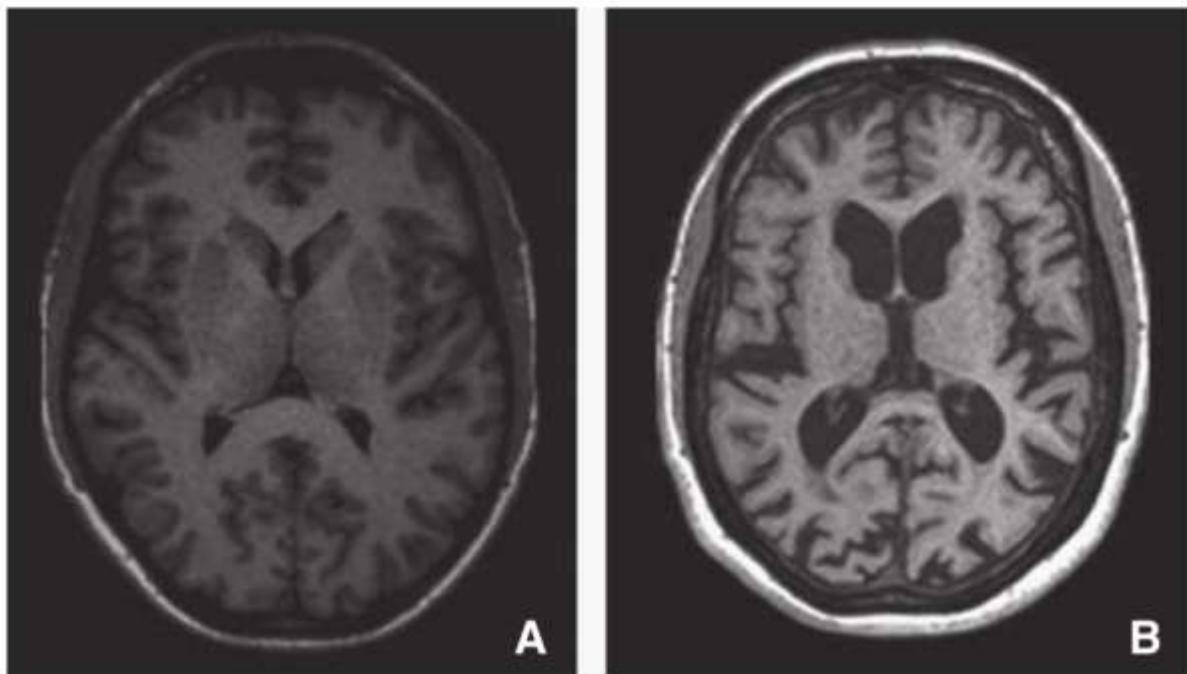


Figure 7 IRM cérébrale séquence T1. Index bicaudé de l'ordre de 10 % chez un sujet normal (A) et de 26 % chez ce patient atteint de la maladie de Huntington (B) (cliché P. Brugières, service de neuroradiologie, CHU Henri-Mondor, Créteil)

Le PET-scan au fluorodésoxyglucose met en évidence une diminution du métabolisme du glucose striatal mais aussi un hypométabolisme frontal [57].

### b) Le test génétique en biologie moléculaire

Il permet de confirmer avec un haut degré de certitude le diagnostic de la MH depuis 1993. Il consiste en la recherche à partir d'un prélèvement sanguin ou salivaire, de la mutation responsable de la maladie. Les techniques de détection utilisent la PCR et permettent de déterminer la taille de l'expansion du triplet CAG sur l'allèle pathologique ainsi que sur l'allèle normal.

En France, le diagnostic génétique n'est réalisé qu'après un conseil génétique et l'obtention d'un consentement éclairé. L'obtention du diagnostic chez des patients majeurs incapables de fournir un consentement (patients déments ou

ayant des troubles psychiatriques graves, patients sous tutelle) doit faire l'objet d'une procédure particulière qui requiert la signature du représentant légal [2].

L'anomalie génétique est une expansion de triplets CAG dans le gène IT15 (Htt) situé en 4p16.3. Pour un nombre de répétitions :

- CAG de 36 à 39, la pénétrance est réduite et le sujet est variablement affecté
- CAG de 40 ou plus, la pénétrance est complète et le sujet est certainement affecté.

#### ***II.1.1.4. Évolution***

La MH progresse lentement avec une issue fatale en 15 à 18 ans. Les patients décèdent souvent dans un état de dénutrition (cachexie), de complications infectieuses, d'affections cardiovasculaires, de pneumopathies de déglutition sans oublier les suicides [19]. Chaque patient peut bénéficier d'une évaluation poussée afin de juger de l'évolution de la maladie afin de proposer une prise en charge adéquate. La *Unified Huntington Disease Rating Scale* (UHDRS) est l'échelle la plus utilisée pour l'évaluation clinique et le suivi des patients [58]. Les points principaux de cette sont disponibles en annexe. L'évaluation du retentissement fonctionnel de la MH peut se faire par les échelle de l'UHDRS ou en suivant les 5 stades d'après Shoulson et Fahn [59].

*Tableau 8 Stades fonctionnels de Shoulson et Fahn de la Maladie de Huntington*

Stades	Activité professionnelle	Gestion administrative des biens	Prises en charge des responsabilités domestiques	Exécution des activités quotidiennes	Soins dispensés
<b>1</b>	Normale	Entière	Entière	Entière	Domicile
<b>2</b>	Difficile	Possible avec aide	Entière	Un peu d'aide	Domicile
<b>3</b>	Presque impossible	Beaucoup d'aide	Difficile	Aide modérée	Domicile
<b>4</b>	impossible	impossible	impossible	Beaucoup d'aide	Domicile ou hôpital
<b>5</b>	impossible	impossible	impossible	impossible	Domicile ou hôpital

## **II.1.2. Formes cliniques**

### ***II.1.2.1. Forme juvénile***

Elle est définie par l'apparition des symptômes avant l'âge de 21 ans [3]. Elle représente un peu plus de 7 % des cas rapportés dans le monde [3]. Elle est souvent transmise par le père. Elle est retrouvée chez les porteurs de plus de 50 triplets. Environ 2% des cas de MH surviendraient avant l'âge de 10 ans [60]. Elle est habituellement révélée par un déclin scolaire et des troubles comportementaux faisant suspecter des pathologies psychiatriques telle que la schizophrénie. Quelques années plus tard s'installeront des désordres moteurs réorientant le diagnostic vers une cause organique. Nous distinguons 3 formes :

- une forme choréique ;
- une forme rigide et ;
- une forme myoclonique [61].

La forme hypertonique ou akinéto-rigide est la plus fréquente dans ce contexte. Elle réalise un syndrome akinéto-rigide de type parkinsonien (forme de Westphal). Il peut s'y associer des tremblements myocloniques. La chorée est classiquement brève et modérée bien que souvent inexistante dans ces formes infantiles. L'épilepsie est particulièrement fréquente de type généralisé tonico-clonique ou absence [7]. Elle est le fait des formes myocloniques. Les troubles cérébelleux sont parfois décrits bien que souvent frustres ou absents [61].

D'autres signes sont décrits : une dystonie, des troubles oculomoteurs, des tics [61] et stéréotypies, dysarthrie, troubles de déglutition. L'évolution est plus rapide que dans la forme classique de l'adulte, notamment la détérioration cognitive.

### ***II.1.2.2. Forme tardive***

Elles débutent par définition après l'âge de 60 ans [2,7]. D'évolution plus lente, cette forme est plutôt transmises par la mère, avec un faible nombre de triplets. Chez ces patients, le diagnostic est rendu difficile par l'absence d'antécédents

connus. La présentation volontiers monosymptomatique de la maladie, fait évoquer d'autres diagnostics à cet âge. En effet, il est possible de voir des patients chez qui l'atteinte est purement motrice (chorée, troubles de la marche, dysarthrie), ou purement cognitive, plus rarement psychiatrique. Les troubles cognitifs et psychiatriques seraient moins sévères que chez les patient plus jeunes [62].

## **II.2. DIAGNOSTIC PRESYMPMATIQUE**

Le diagnostic présymptomatique s'adresse à des personnes ne présentant aucun symptôme de MH (génétiquement confirmée chez d'autres membres de la famille). C'est un test génétique qui permet de détecter la présence du gène responsable de la MH avant l'apparition des premiers symptômes chez une personne majeure à risque. Cette procédure doit respecter 4 principes fondamentaux : l'autonomie du sujet, son droit de savoir ou de ne pas savoir, la confidentialité, le respect de sa vie privée et la formulation d'un consentement éclairé. Idéalement ce diagnostic ne devrait être autorisé qu'après validation d'un comité pluridisciplinaire constitué du neurologue, du généticien, du psychologue, du conseiller en génétique et parfois d'une assistante sociale.

Ces sujets présymptomatiques vivent pour la plupart dans l'angoisse permanente de développer la MH. Ils ont tendance à imaginer un lien entre n'importe quel symptôme de leur vie et la maladie. Vue l'absence de traitement, il importe de s'assurer au préalable de la capacité du sujet à supporter le diagnostic.

## **II.3. DIAGNOSTICS PRENATALE ET PREIMPLANTATOIRE**

Il est réalisé pour les grossesses à risque. Lorsqu'un des deux conjoints sait qu'il est à risque de la maladie, le test peut être réalisé chez l'embryon ou le fœtus. Le diagnostic se fait par amniocentèse à la 14<sup>ème</sup> SA. On peut aussi pratiquer des

amniocentèses précoces dès la 12<sup>ème</sup> SA, ou encore une biopsie des villosités choriales, entre la 8<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> SA [2].

Lorsque le parent à risque ne souhaite pas connaître son statut, on peut avoir recours à un diagnostic préimplantatoire par exclusion « allélique » sans jamais rechercher l'expansion CAG. On ne procède alors qu'à l'implantation des embryons n'ayant pas hérité un chromosome 4 de l'ascendant huntingtonien [2].

## II.4. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le problème de diagnostic différentiel se pose de moins en moins depuis la découverte du gène et de la mutation. Néanmoins les formes mono symptomatiques ou rigides peuvent dérouter.

### II.4.1. Chorées non héréditaires

Les dyskinésies tardives des neuroleptiques sont les plus fréquentes causes médicamenteuses. Certaines chorées tardives autrefois appelées chorées séniles sont souvent d'origine vasculaire ou iatrogène même s'il est aujourd'hui recommandé de réaliser un test génétique pour exclure une MH en cas d'éléments évocateurs. Le tableau 8 résume les causes non génétiques de chorée.

Tableau 9 Syndromes choréiques non génétiques

Chorées iatrogènes	Dyskinésies tardives des neuroleptiques Antiparkinsoniens (L-Dopa, agonistes dopaminergiques, anticholinergiques) Antiépileptiques (carbamazépine, acide valproïque) Opiacés (méthadone) Inhibiteurs calciques (vérapamil, flunarizine, etc.) Psychostimulants (cocaïne, amphétamines) Lithium, tricycliques, digoxine, contraceptifs oraux, Baclofène
--------------------	--

Chorée auto-immunes et inflammatoires	Chorée de Sydenham (fille de 6 à 15 ans) Lupus érythémateux disséminé Syndrome des antiphospholipides Chorée paranéoplasique Encéphalites post infectieuses ou post-vaccinales Sclérose en plaques
Lésions des ganglions de la base	Chorées vasculaires Tumeurs (lymphomes, métastases, etc.)
Chorées infectieuses	Tuberculome VIH (encéphalite à VIH, toxoplasmose) Neuroborreliose, brucellose, neurosyphilis, cysticercose Endocardites bactériennes (Osler)
Chorées métaboliques ou toxiques	Porphyrie aiguë Hyponatrémie ou hypernatrémie Hypocalcémie, hypoparathyroïdie Thyrotoxicose ou Hashimoto Insuffisance rénale (et hémodialyse) Insuffisance hépatique / éthylisme chronique CO, mercure, manganèse, organophosphates
Autres causes non génétiques de chorée	Chorée gravidique d'évolution souvent favorable Traumatismes crâniens fermés Brûlures étendues chez l'enfant

## II.4.2. Chorées héréditaires

La maladie de Huntington est responsable de 90 % des chorées d'origine génétique selon une étude de 2007 [15]. Cependant il existe plusieurs autres causes héréditaires de chorée avec entre autre les phénotypes de la MH. Le tableau 9 résume les principales étiologies génétiques de MH ou des affections comportant une chorée.

Nous pouvons décrire en particulier, la *Huntington disease-like 2 (HDL2)*, en rapport avec une mutation dans le gène de la junctophiline 3 (JPH3) en position 16q24.3 [63]. Cette phénotype est décrite comme la plus courante des phénotypes de MH dans le monde. Elle est aussi décrite comme celle qui

présente le plus de similitudes avec la MH [64]. Elle est spécifique des patients ayant une ascendance africaine. Comme autre particularité, nous pouvons citer un parkinsonisme accru et une acanthocytose inconstante au frottis sanguin. La plupart des cas ont été décrits en Afrique du Sud et aux USA. On peut aussi retrouver un cas rapporté respectivement au Congo, en Haïti et au Maroc [63].

On estime l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne (DRPLA) par expansion C9orf72 comme la plus fréquente des phénocopies de MH dans les populations européennes [65].

Devant toute phénocopie de la MH, une démarche rigoureuse est recommandée afin d'optimiser le temps et l'énergie dans la prise en charge. La figure 8 résume à dessein cette démarche.

Tableau 10 Principales maladies héréditaires comportant une chorée

	Maladies	Protéines	Caractéristiques
<b>Maladies dominantes</b>	<b>Maladie Huntington Disease-Like 2</b>	Junctophiline-3 (HDL2) Expansion CTG/CAG (chromosome 16)	Patients d'origine africaine Tableau très similaire
	<b>Atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne (DRPLA)</b>	Atrophine-1 (C9orf72) Expansion CAG (chromosome 12)	Début vers 20 ans (chorée, ataxie, épilepsie...) Patients européens et asiatique (Japon)
	<b>Ataxie spinocérébelleuse (SCA 2/3)</b>	Ataxine-2/3 Expansion CAG	Début entre 30 et 40 ans
	<b>Ataxie spinocérébelleuse SCA 17 (HDL4)</b>	Gène TBP (chromosome 6) Expansion CAG	Chorée, ataxie, démence Début entre 10 et 30 ans
	<b>Chorée héréditaire bénigne</b>	Gène sur chromosome 14	Chorée isolée familiale et début dans l'enfance
	<b>Neuroferritinopathies</b>	Gène FTL (Chromosome 19)	Chorée, dystonie Début entre 20 et 50 ans
	<b>Choréo-athétose kinésigénique paroxystique</b>	—	Choréo-athétose, convulsions dans l'enfance Début dans l'enfance ou à l'âge adulte Fréquente au Japon
<b>Maladies récessives</b>	<b>Neuroacanthocytose (chorée acanthocytose)</b>	Gène VPS13A Chromosome 9	Début 20–50 ans, dyskinésies de la ½ inférieur du visage et de la langue déclenchées par l'alimentation, automutilations labio-linguales, troubles psychiatriques et cognitifs, neuropathie axonale, CPK élevées, acanthocytes > 3-5 % [66]
	<b>Maladie de Wilson</b>	Gène ATP7B (chromosome 13)	Début avant 40 ans, syndrome parkinsonien, dystonie, tremblement, chorée (rare), troubles psychiatriques et cognitifs, anneau de Kayser-Fleischer, anomalies hépatiques
	<b>Ataxie-apraxie oculomotrice type 1/2</b>	Gène APTX (chromosome 9)	ataxie, neuropathie, apraxie oculomotrice, chorée possible, hypoalbuminémie, hypercholestérolémie
	<b>Syndrome de Mcleod</b>	gène XK (chromosome X)	tableau neurologique possiblement moins rapidement évolutif
	<b>Neurodégénérescence associée à la Panthothénate Kinase</b>	Gène PANK2 (chromosome 20) ;	chorée, dystonie, syndrome parkinsonien Hyposignal T2 en « œil de tigre » à l'IRM Début dans l'enfance mais cas tardifs possibles
	<b>Autres maladies récessives avec chorée possible dans l'enfance</b>	Ataxie télangiectasie (augmentation alpha-fœtoprotéine), syndrome de Lesch-Nyhan (Hyperuricémie, automutilations) maladies lysosomales (Niemann-Pick C, Céroido-lipofuscinose neuronale)	

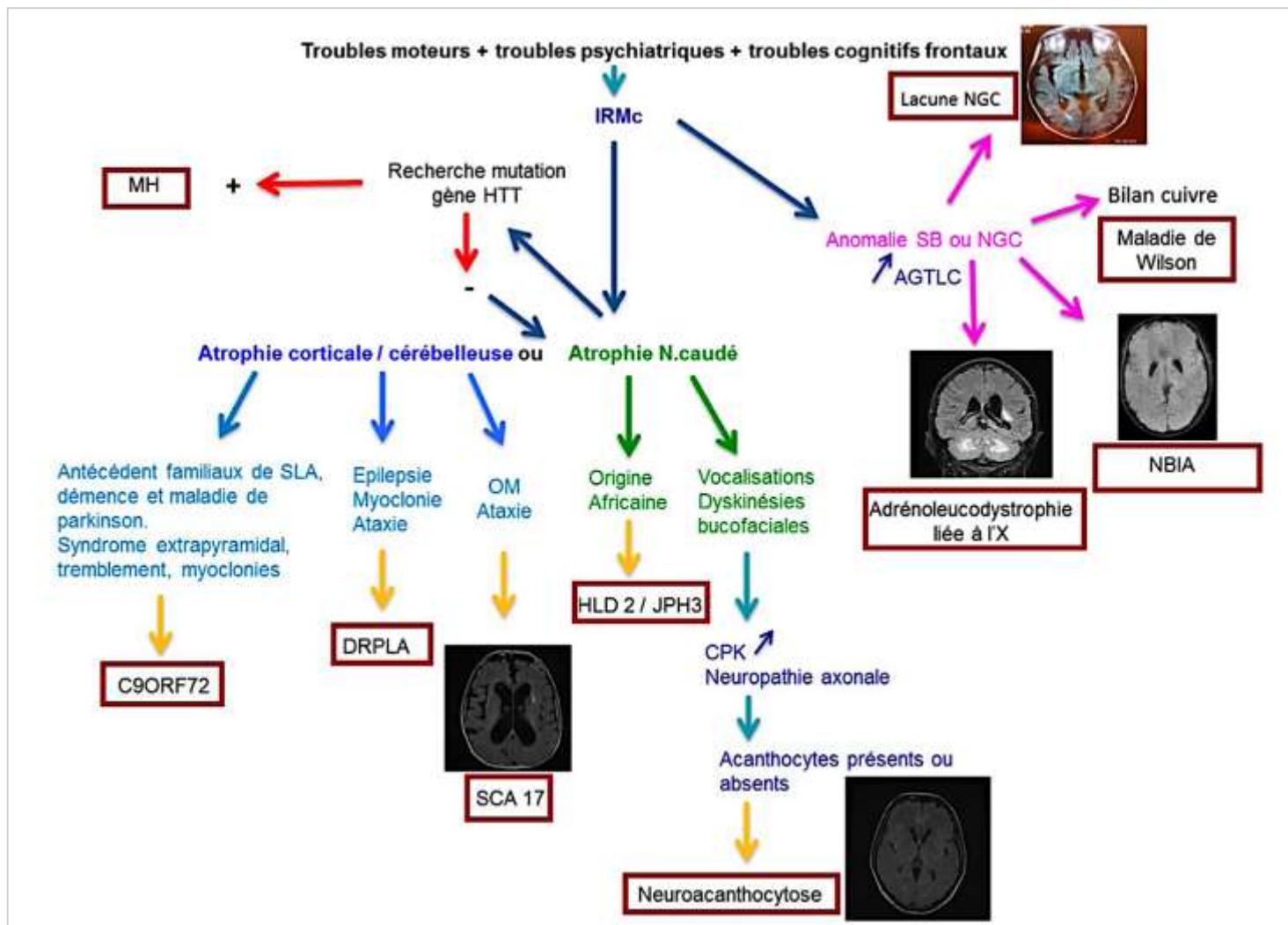


Figure 8 Proposition de démarche diagnostique devant une phénotype de maladie de Huntington. (Nardin et al., 2016)

Légende : SB : substance blanche ; NGC : noyau gris centraux ; OM : anomalie oculomotrice ; AGTLC : Acide gras à très longues chaînes ; DRPLA : Atrophie dentato-rubro-pallido-luisienne ; NBIA : Neurodegenerescence Brain With Iron Accumulation.

### **III. PRISE EN CHARGE**

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement modifiant l'évolution naturelle de la maladie. La prise en charge est donc symptomatique assurée de manière conjointe par une équipe pluridisciplinaire (neurologue ou neuropsychologue, généraliste, généticien, psychiatre ou psychothérapeute, médecin physique).

#### **III.1. BUT**

C'est préserver le plus longtemps possible l'autonomie du patient, sa vie professionnelle, sociale, sa qualité de vie, l'harmonie familiale et les ressources financières. Il faudra réduire autant que possible les mouvements anormaux et prendre en charge le conjoint.

#### **III.2. MOYENS ET INDICATIONS**

##### **III.2.1. Moyens et indications pharmacologiques**

###### ***III.2.1.1. Les neuroleptiques***

Pour s'opposer à l'hyperactivité dopaminergique qui caractérise la MH, les neuroleptiques (NL) sont recommandés. Les neuroleptiques de seconde génération sont utilisés de préférence afin de limiter les effets secondaires à type de dyskinésies tardives pharmacorésistantes. Ces médicament NL vont agir sur la chorée et l'hypercinésie, en générale mais aussi sur le déclin psychocomportemental [53]. Les produits recommandés sont la rispéridone, l'olanzapine, l'aripiprazole ou le tiapride [2,8]. Ces NL atypiques sont systématiquement indiqués en cas d'irritabilité non liée à la dépression et d'autant plus que cette irritabilité s'associe à de l'impulsivité. La tétrabénazine est un NL apparenté autorisé en première intention dans certains pays. Par exemple aux USA, c'est le premier traitement approuvé pour la maladie de Huntington. A défaut des NL de seconde génération, certains NL d'ancienne génération peuvent être utilisés. En effet, Koller et Trimble (1985) ont démontré une

amélioration significative du score clinique de chorée sous halopéridol. Il faut cependant faire attention aux neuroleptiques puisque toutes ces drogues peuvent aggraver les troubles axiaux et la composante hypokinétique de la maladie [53]. La tétrabénazine peut également aider dans la dystonie généralisée. Le tableau 12 récapitule les NL d'intérêt dans la maladie.

*Tableau 11 Neuroleptiques d'intérêt dans la Maladie de Huntington*

<b>DCI et spécialités</b>	<b>Demi-vie</b>	<b>Dosages ou indications spécifiques</b>	<b>conditionnement</b>
Halopéridol - HALDOL	21h	Chorée Schizophrénie paranoïdes Agitation maniaque PHC	Cp 1/5/20 mg Ampoule 5mg IM Gouttes 2mg/ml (HALDOL moyen : 1 ml = 20 gouttes)
Tiapride - TIAPRIDAL	3h	Chorée Agitation et agressivité	Cp 100 mg secable Solution buvable Amp injectable
Clozapine - LEPONEX	6-30 h	chorée Schizophrénie 200-450 mg/J TR psychiques 12,5 - 37,5 mg /J en PU soir	Cp sec 25 et 100 mg
Olanzapine - ZYPREXA	1-2 j		Cp 5 / 7,5/ 10 mg
Rispéridone - RISPERDAL	3 h mais 24h pour le dérivé antipsychotique actif	Chorée Schizophrénie 2-6 mg/j Épisode maniaque 1-6 mg/J Agressivité 0,5 mg x 2/J	Cp 1mg / 2mg / 4mg Sol buvable (sirop) 1 mg/ml
Tétrabénazine - XENAZINE	1,9 h 5h pour le principal métabolite	Chorée, dystonie Demi cp puis 1 cp à prendre x 2- 3 /j	Cp 25 mg secable

### ***III.2.1.2. Les autres médicaments***

#### **a) L'injection de toxine botulique**

On peut proposer des injections de toxine botulique pour les dystonies très focales (mâchoire, équins des pieds, torticolis).

#### **b) Les myorelaxants**

Ils peuvent améliorer la dystonie [8].

### **c) Les antispastiques**

Le baclofène peut être utilisé en cas de spasticité.

### **d) Les antiparkinsoniens (L-dopa ou les agonistes dopaminergiques)**

La L-Dopa est d'utilisation fréquente en cas de syndrome akinéto-rigide.

### **e) Les antiépileptiques**

En cas de tremblement myoclonique on peut proposer l'acide valproïque et le clonazepam. En cas d'épilepsie généralisée, on peut proposer du phénobarbital en cas de crise grand mal et de l'acide valproïque en cas de crise d'absence.

### **f) Les antidépresseurs**

En première intention, on privilégie les Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) tels que la fluoxétine ou la paroxétine plus ou moins associé de façon transitoire à une benzodiazépine.

### **g) Les thymorégulateurs**

La carbamazépine, le valpromide, le divalproate de sodium ou le lithium peuvent être prescrits en cas de syndrome dépressif à répétition ou en traitement adjuvant pour un trouble du caractère. La carbamazépine aurait un effet sur les mictions incomplètes inopinées diurnes et nocturnes.

### **h) Les anticholinergiques**

L'oxybutynine ou trospium est indiqué dans l'impériosité mictionnelle.

### **i) Les anxiolytiques**

Les benzodiazépines sont autorisés en cas d'anxiété mais ils peuvent également aider dans la dystonie du fait de leur pouvoir myorelaxant.

### **j) Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase**

Le donépézil à dose progressive (5 mg puis 10 mg) peut être utilisé en cas de démence de type Alzheimer

## **III.2.2. Moyens et indications non pharmacologiques**

### ***III.2.2.1. Mesures hygiéno-diététiques***

La texture des aliments sera modifiée en cas de dysphagie pour éviter les fausses routes. Un régime hypercalorique sera utilisé pour contrer la dénutrition progressive par hypercatabolisme.

### ***III.2.2.2. La physiothérapie***

La kinésithérapie est nécessaire dès que surviennent des difficultés d'équilibre, de la coordination, de la marche voire des chutes. Elle permet de réduire la spasticité, la raideur articulaire et les déformations. La marche quotidienne est indispensable.

### ***III.2.2.3. L'orthophonie***

La rééducation orthophonique est efficace pour réduire la dysphagie afin de retarder le passage à l'alimentation entérale. Elle permet d'éviter les fausses routes alimentaires. La logopédie sera utilisée pour améliorer la dysarthrie. Elle pourra aussi améliorer le syndrome dysexécutif en particulier la planification mais aussi la mémorisation.

### ***III.2.2.4. La prise en charge spécialisée ORL***

Elle permet d'améliorer la dysphagie.

### ***III.2.2.5. La rééducation fonctionnelle***

Il s'agit classiquement de thérapies occupationnelles ou de renforcement de l'activité physique, d'exercices musculaires, en association à des interventions

visant les sphères cognitives (dont le langage), psychiatriques ou la respiration [53]. L'échelle d'évaluation reste l'échelle UHDRS.

### ***III.2.2.6. La thérapie cognitivo-comportementale***

Elle sera proposée pour gérer les troubles cognitifs et psycho-comportementaux

### ***III.2.2.7. La gastrostomie endoscopique percutanée (PEG)***

La PEG permet de prévenir les complications de type broncho-aspiration et étouffement

## **IV. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES**

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 par Wild et al. [67] Parmi ces approches, la thérapie génique par ARN interférents est en cours d'essai. 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 [68] et les premiers essais cliniques sont en cours chez l'homme. En outre, une étude multicentrique pour le traitement des mouvements anormaux par stimulation cérébrale profonde (SCP) est en cours. Un essai clinique sur la stimulation bi-pallidale interne dans la MH a permis de réduire la chorée pharmacorésistante sans troubles cognitifs ou psychiatriques majeurs. Le principal effet indésirable de la SCP dans cette étude était une majoration de la dysarthrie [69].

## **DEUXIEME PARTIE**

## **V. PATIENTS ET METHODES**

### **V.1. TYPE ET PERIODE D'ETUDE**

Il s'agissait d'une étude de cas qui s'est déroulée sur une période de 20 mois du 01<sup>er</sup> janvier 2020 au 31 Août 2021.

### **V.2. CADRE DE L'ETUDE**

Notre étude est réalisée au Sénégal, dans le service de neurologie du CHN de Pikine. Il s'agit d'un établissement hospitalier de santé de niveau III. Il est situé en banlieue dakaroise. L'hôpital a démarré ses activités le 02 mai 2006. L'hôpital comprend des services administratifs, des services médicaux, chirurgicaux et des services techniques.

Le service de neurologie a une capacité de 4 lits dont 2 sont réservés aux soins intensifs. Il comporte également une salle d'exploration fonctionnelle par EEG et ENMG, une salle de consultation, une salle destinée aux infirmiers et une salle de repos. Il est dirigé par un neurologue maître de conférence titulaire. Le personnel est constitué d'un neurologue assistant, de médecins stagiaires de la médecine interne, de médecins résidents de neurologie et d'un personnel paramédical fait d'infirmiers, d'assistants infirmiers et d'aides-soignants. La consultation hebdomadaire de mouvements anormaux du mardi représentait notre principal cadre de recrutement.

### **V.3. POPULATION D'ETUDE**

Elle portait sur les patients vus en consultation de neurologie au CHN de Pikine, présentant des signes de la maladie de Huntington et inclus dans le protocole de recherche.

#### **V.4. ECHANTILLONNAGE**

Exhaustif, portant sur les patients présentant les signes cliniques de la MH durant la période d'étude.

##### **V.4.1. Critères d'inclusion**

Il s'agissait des patients présentant le phénotype de la MH avec ou sans histoire familiale ayant adhéré au protocole de recherche.

##### **V.4.2. Critères de non inclusion**

Il s'agissait de tous les patients présentant les signes de la maladie chez qui une autre cause que génétique a été retrouvée et les patients avec suspicion de MH n'ayant pas donné leur consentement.

#### **V.5. LA PROCÉDURE DE COLLECTE DES DONNÉES**

La collecte des données était réalisée comme suit :

##### **V.5.1. L'information**

Les médecins susceptibles de voir ces patients, les neurologues en l'occurrence étaient informés de notre étude. A travers des présentations scientifiques, le personnel soignant était informé et invité à référer toute suspicion de MH.

##### **V.5.2. Enrôlement et consentement**

Les patients et les membres de leur famille désireux de participer à l'étude étaient longuement entretenus sur l'étude, ses avantages et ses risques en plus de quelques informations sur la maladie de Huntington. Ceci permettait aux participants de prendre leur décision en toute connaissance de cause. Certains parents non atteints étaient inclus servant de contrôle.

### V.5.3. Le test génétique

Nous avons utilisé des kits de test salivaire ADN. Ces kits sont constitués d'un conservateur qui permet de préserver le matériel génétique jusqu'au site d'analyse dans un laboratoire en Grande Bretagne. Tous nos patients ont bénéficié de ces tests salivaires.



Figure 9 kit individuel de prélèvement d'ADN salivaire pour test génétique

Tous nos prélèvements ont été analysés grâce à une collaboration de l'UCL Queen Square Institute of Neurology de Londres en Grande-Bretagne. L'extraction d'ADN passe par quelques étapes, notamment la lyse des cellules [70]. Une première étape consiste à éliminer les globules rouges puisqu'ils ne contiennent pas d'ADN. Les globules blancs étant beaucoup plus résistants et disposant de noyau, ils ne seront pas détruits. La centrifugation permettra de séparer les leucocytes des débris d'hématies. Il faudra ensuite séparer la membrane nucléaire de la membrane plasmique des leucocytes au moyen d'un détergent qui dissout les membranes cellulaires, notamment la membrane plasmique. Il faudra ensuite éliminer les autres protéines du mélange. Il y aura ensuite la concentration et la précipitation de l'ADN .

La précipitation consiste à ajouter une solution saline aux membranes de la cellule pour isoler les protéines et le détergent. On procède ensuite à la centrifugation pour extraire l'ADN. Puis, on le place dans un tube de prélèvement et on le filtre pour bien le séparer des autres débris. Les différentes étapes sont visibles sur le schéma suivant.

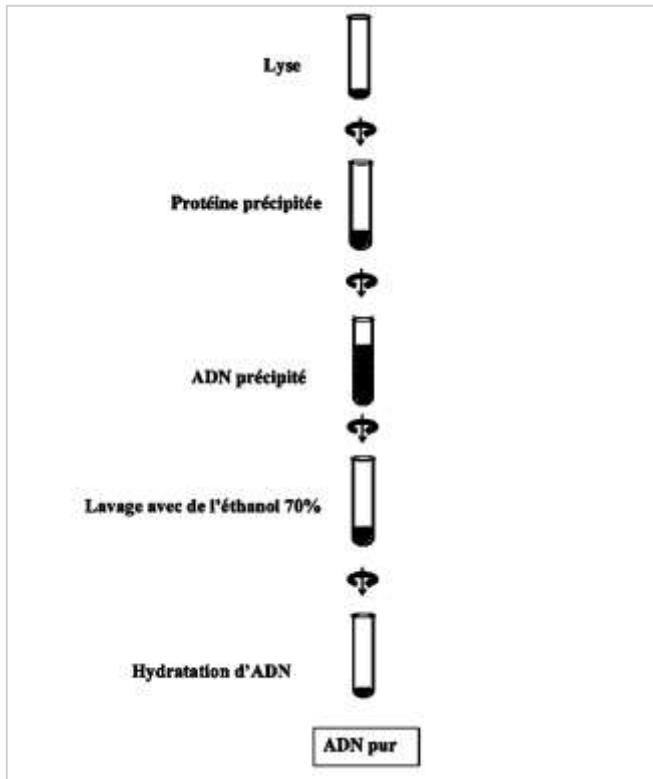


Figure 10 schéma d'extraction d'ADN simple

#### V.5.4. Variables

Les variables caractéristiques principales de notre étude étaient :

- sociodémographiques : âge, sexe, profession, ethnie, origine géographique, statut matrimonial. Ces variables étaient obtenues à travers l'interrogatoire du patient et/ou de ses proches et notifiées sur un dossier médical ;
- cliniques : troubles moteurs, troubles cognitifs et troubles psychiatriques.

L'évaluation clinique comprenait l'indice de masse corporel (IMC), les constantes vitales, le score moteur TMS (Total Motor Score) de la UHDRS et certains scores non moteurs : l'évaluation comportementale et la capacité fonctionnelle (TFC).

Pour le TMS, un sujet sain a zéro et le score maximal est de 124. Elle évalue l'oculomotricité, la dysarthrie, l'impersistence motrice (protrusion linguale), l'habileté et la planification manuelle (épreuve de Luria), la bradykinésie, la rigidité, la dystonie, la chorée, la marche et l'équilibre (Annexe). L'évaluation neuropsychologique était faite avec le test du Sénégal (Annexe).

- paracliniques : imagerie cérébrale par IRM ou scanner, un bilan biologique, un test génétique.

#### **V.5.5. Recueil et analyse des données**

Le masque de saisie et l'analyse des données ont été effectués grâce aux logiciels Microsoft office 2010. Nos moteurs de recherche et de citations bibliographiques ont été : Google Scholar, PubMed, Amazone.fr.

#### **V.6. LIMITES DE L'ÉTUDE**

On note des difficultés d'adaptation de certaines échelles d'évaluation à nos patients compte tenu du contexte socio-culturel. L'étude génétique constituait aussi une limite car réalisée en Grande Bretagne. Seule une partie des résultats d'analyse génétique était disponible. Ainsi, le nombre de répétitions CAG n'était pas encore disponible pour des raisons de contrôle technique du laboratoire de l'UCL Queen Square Institute of Neurology de Londres.

## VI. RESULTATS

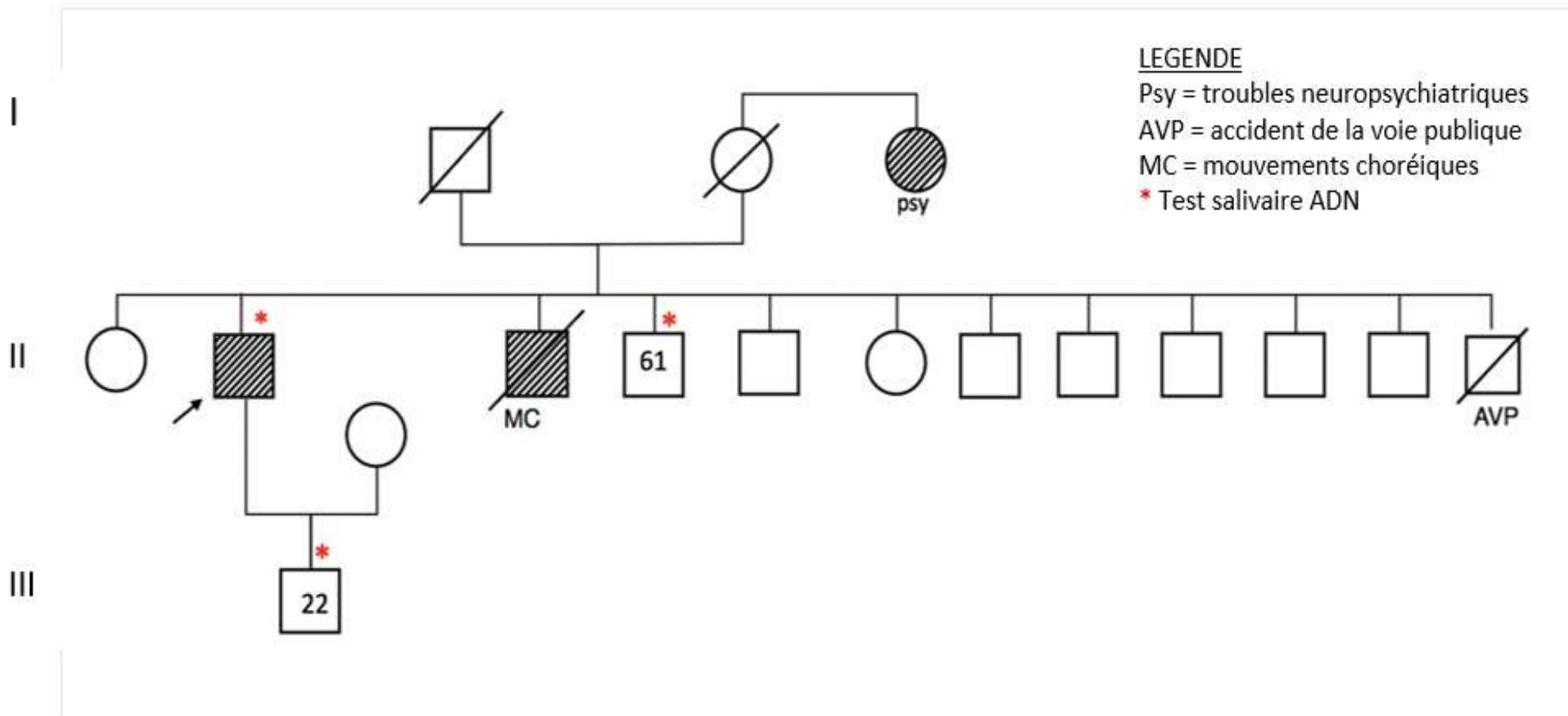
### Observation 1

Il s'agit de monsieur AD, âgé de 67 ans, sénégalais d'ethnie wolof. Il est originaire de la région de Louga. Il est à la retraite, anciennement comptable et gérant de profession mais aussi maître d'école coranique. Il était orienté en consultation de neurologie générale par un neurochirurgien du CHNU de Fann. Nous l'avons reçu le 14 janvier 2020 au service de neurologie du CHN de Pikine pour des mouvements anormaux d'installation progressive.

Il est connu hypertendu. Il est 2<sup>ème</sup> d'une fratrie de 12 personnes. Le troisième membre de la fratrie serait décédé dans un tableau moteur similaire. L'interrogatoire a permis de révéler l'existence d'un tableau neuropsychiatrique évocateur chez la tante de AD. Notre patient était marié et père d'un garçon de 22 ans. Le pedigree familial est présenté sur la figure 11.

La symptomatologie motrice évoluait depuis 14 ans avec une aggravation progressive. Il s'agissait de mouvements anormaux bilatéraux avec une participation de l'extrémité céphalique. Il était ralenti dans la majorité de ses mouvements avec un déséquilibre à la marche. Ce tableau s'était associé plus tard à un trouble articulaire du langage, une irritabilité, une anxiété, un amaigrissement non chiffré, une incontinence urinaire avec parfois une impéritosité mictionnelle.

L'examen général montrait une TA à 141/78 mmHg, un pouls à 80 pulsations/minute, une température à 36°C, un poids de 60 kg, une taille de 182 cm et un IMC faible à 18 kg/m<sup>2</sup>. Au plan neurologique, nous observions des mouvements choréiques bilatéraux périphérique et axial prédominants aux membres supérieurs avec une participation céphalique (chorée bucco-faciale).



Le renseignement du TMS, des scores psycho-comportemental et fonctionnel de l'UHDRS figure dans le tableau suivant.

*Tableau 12 Résultats de l'UHDRS moteur et non moteur pour AD*

Caractéristiques	Scores
<u>Évaluation motrice</u> “ <i>Total Motor Score</i> ” (0-124)	74
Résultat maximum pour la chorée (0-28)	20
Résultat maximum pour la dystonie (0-20)	12
Rigidité des bras (0-8)	2
Tapotement des doigts et pronation / supination (0-16)	10
Vitesses et initiation des saccades oculomotrices (0-16)	6
Séquence motrice de Luria (0-4)	4
Dysarthrie (0-4)	1
Poursuite oculaire (0-8)	5
Protrusion de la langue (0-4)	1
Total pour bradykinésie + démarche + marche en tandem + rétropulsion (0-16)	13
<u>Évaluation psycho-comportementale</u> « <i>behavior assessment</i> » (0-88)	8
Fréquence des troubles psycho-comportementaux (0-44)	4
Gravité des troubles psycho-comportementaux (0-44)	4
<u>Capacités fonctionnelles</u> « <i>Total functional capacity</i> » (0-13)	4
Occupation (0-3)	0
Finances (0-3)	1
Tâches domestiques (0-2)	0
Activités de la vie quotidienne (0-3)	1
Niveau de soins (0-2)	2

Le test du Sénégal retrouvait un score à 26/39. Ceci témoignait de l'existence de troubles cognitifs importants. L'altération de la mémoire intéressait essentiellement la mémoire verbale antérograde.

La recherche d'acanthocytose sanguine était négative. Le bilan métabolique était normal (calcémie, magnésémie, glycémie, HbA1c, hémogramme et TSH us). L'IRM cérébrale montrait une atrophie des noyaux caudés avec un index bicaudé de 30 % (figure 12). Le test génétique était en faveur de la MH.

Il était traité initialement par de l'halopéridol 2 mg/ml à raison de 10 gouttes le matin et 20 gouttes le soir, du clonazepam à raison de 2 mg ½ cp le soir et de l'oxybutynine 5 mg le soir et un complexe constitué de GABA, acide g-amino-b-hidroxibutirique, magnésium et vitamine B6. La kinésithérapie était aussi associée. Une légère amélioration de la symptomatologie motrice et non motrice était notée au bout de 6 mois. La suite de la surveillance était marquée par l'introduction de la tétrabénazine 25 mg à ½ cp le soir avec une meilleure amélioration de la symptomatologie.

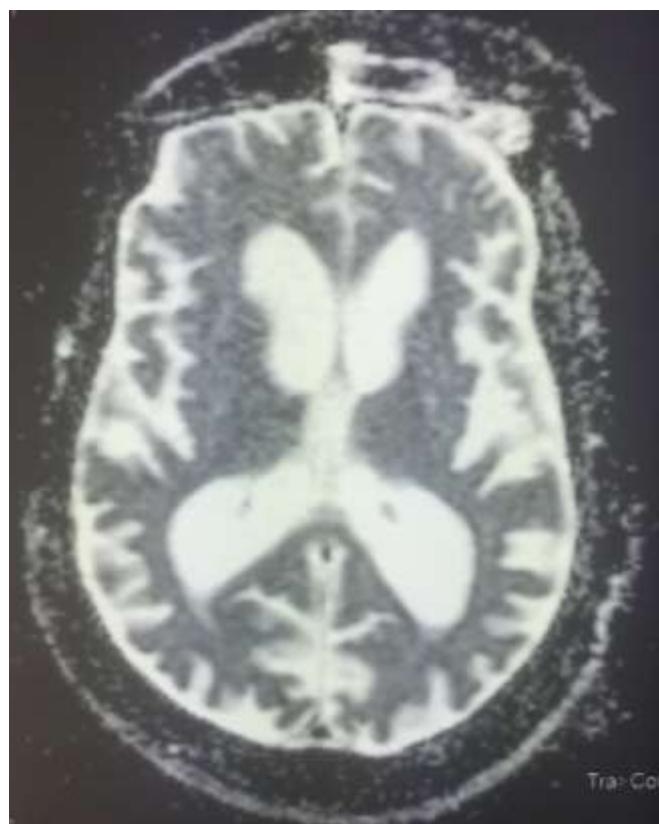


Figure 12 IRM cérébrale T2 de AD avec une atrophie cortico-sous-corticale majeure

L'évolution était aussi marquée par l'amélioration globale du tableau moteur et non moteur, l'apparition d'un syndrome akinéto-rigide traité par Lévo-Dopa à faible dose. Il y avait une amélioration de l'autonomie et une stabilité des fonctions psycho-comportementales. Une décompensation du tableau clinique était noté en septembre 2020 lié à une hydrocéphalie à pression normale traitée par ponctions lombaires itératives. L'index d'Evans était à 38 % (figure 13).

Le test génétique était réalisé chez la patiente AD, son frère cadet et son fils.



Figure 13 IRM T1 du patient AD avec hydrocéphalie à pression normale et un index d'Evans à 0,38

## Observation 2

Il s'agit de madame MSN, âgée de 42 ans, wolof, originaire du Saloum. Elle est commerçante. Elle était reçue en consultation de neurologie le 08 avril 2020 au service de neurologie du CHN de Pikine pour des mouvements anormaux d'installation progressive.

Elle est la 13<sup>ème</sup> d'une fratrie de 14 personnes. Cette patiente, un de ses grands frères et une de ses grandes sœurs étaient déjà suivis dans différents services de psychiatrie. Plusieurs membres de la fratrie présentaient soit des mouvements choréiques, soit des troubles psycho-comportementaux d'évolution chronique (voir pedigree 2). Notre patiente avait été opérée d'un fibrome utérin il y a 2 ans. Le pedigree familial est présenté sur la figure 14.

La symptomatologie motrice évoluait depuis 2 ans avec une aggravation progressive. Les mouvements anormaux s'étaient accentués dans les suites de son fibrome et de sa séparation avec son mari. Il s'agissait de mouvements choréiques bilatéraux intéressant les membres supérieurs, les membres inférieurs et le tronc. Ce tableau était associé à un trouble articulaire du langage, des difficultés à la marche, des chutes, une irritabilité et un trouble marqué de l'attention.

L'examen général montrait une TA à 140/90 mmHg, un pouls à 80 pulsations/minute, un poids à 100 kg, une taille de 171 cm et un IMC à 34,2 kg/m<sup>2</sup>. Au plan neurologique, nous observions des mouvements choréiques bilatéraux périphériques et axiaux associés à une dystonie du tronc avec une limitation importante de l'activité motrice volontaire.

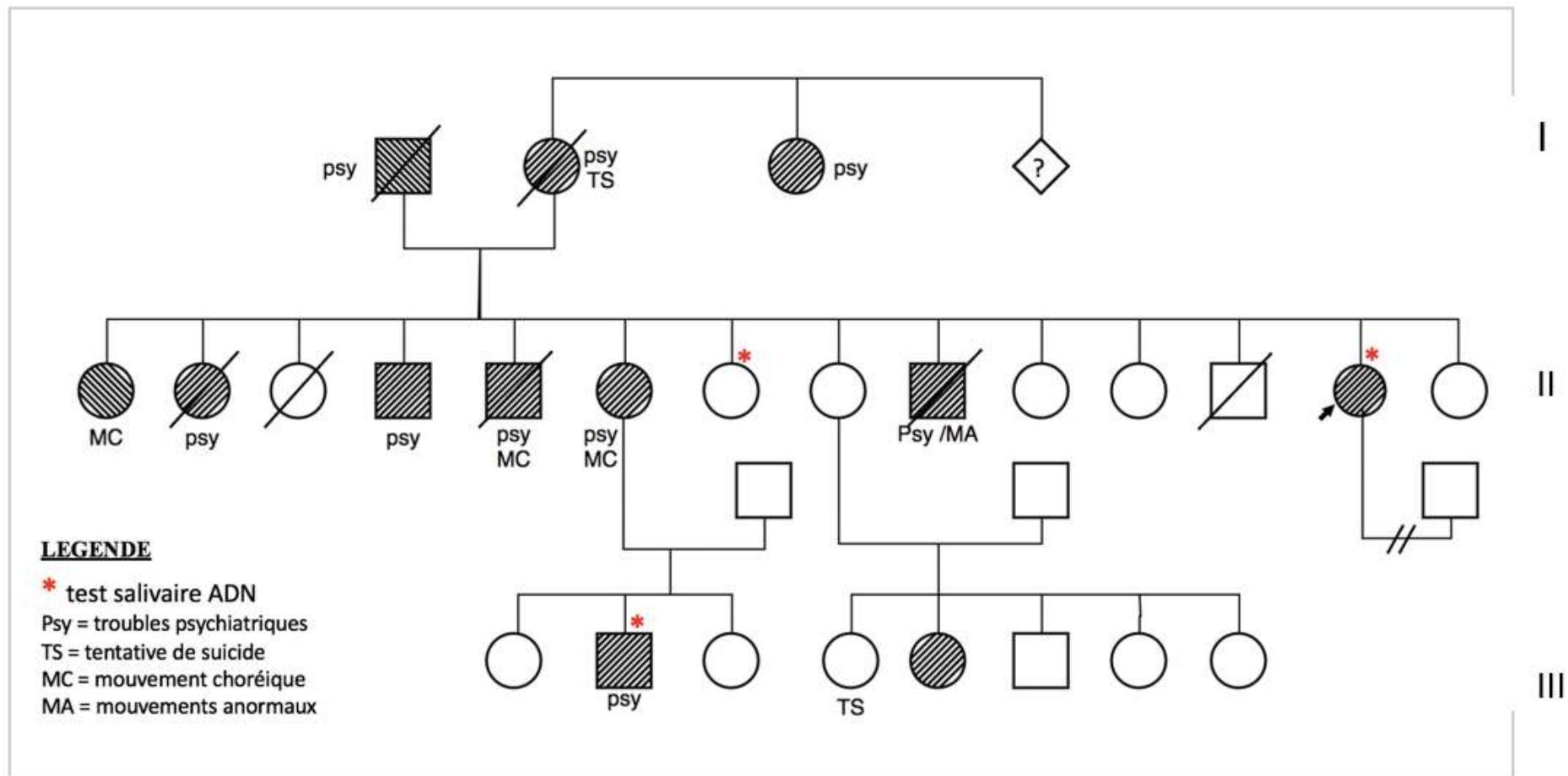


Figure 14 Pedigree MSN

## Légende des symboles du pedigree : confer annexe

Le renseignement du TMS, du score psycho-comportemental et du score fonctionnel de l'UHDRS, figure dans le tableau suivant.

*Tableau 13 Résultats de l'UHDRS moteur et non moteur pour HD*

Caractéristiques	Scores
<u>Évaluation motrice</u> “ <i>Total Motor Score</i> ” (0-124)	71
Résultat maximum pour la chorée (0-28)	14
Résultat maximum pour la dystonie (0-20)	11
Rigidité des bras (0-8)	4
Tapotement des doigts et pronation / supination (0-16)	8
Vitesses et initiation des saccades oculomotrices (0-16)	9
Séquence motrice de Luria (0-4)	10
Dysarthrie (0-4)	1
Poursuite oculaire (0-8)	4
Protrusion de la langue (0-4)	2
Total pour bradykinésie + démarche + marche en tandem + rétropulsion (0-16)	8
<u>Évaluation psycho-comportementale</u> « <i>behavior assessment</i> » (0-88)	12
Fréquence des troubles psycho-comportementaux (0-44)	6
Gravité des troubles psycho-comportementaux (0-44)	6
<u>Capacités fonctionnelles</u> « <i>Total functional capacity</i> » (0-13)	6
Occupation (0-3)	1
Finances (0-3)	1
Tâches domestiques (0-2)	1
Activités de la vie quotidienne (0-3)	1
Niveau de soins (0-2)	2

Le test du Sénégal retrouvait un score de 25/39. La mémoire antérograde était altérée avec un retentissement sur les activités de la vie quotidienne. Il s'agissait

essentiellement d'une amnésie antérograde. Tout ceci orientait vers une démence précoce.

La recherche d'acanthocytose sanguine était négative. Le bilan métabolique (calcémie, magnésémie, glycémie, créatininémie, ionogramme sanguin, TSH), le bilan infectieux (CRP, taux de plaquettes et de leucocytes, SRV, TPHA-VDRL) et le bilan inflammatoire (EPS, ASLO) étaient normaux. Le test génétique était en faveur de la MH. L'IRM cérébrale du 29 mai 2020 montrait une atrophie des noyaux caudés avec un index bicaudé de 21 % (figure 15).

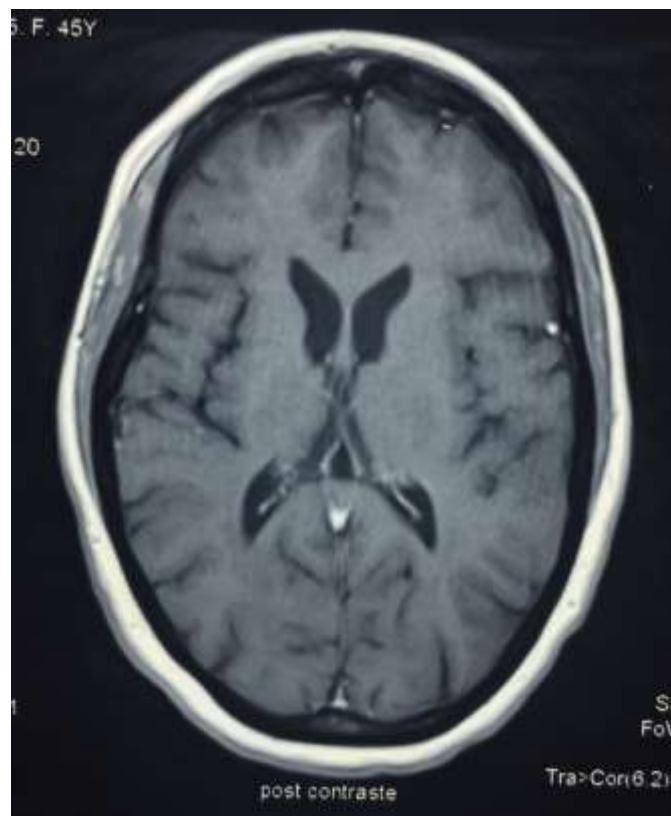


Figure 15 IRM cérébrale T1 de la patiente MSN avec atrophie des noyaux caudés et augmentation de l'IB

En consultation de mouvements anormaux, elle avait reçu de la tétrabénazine 25 mg à raison d'un demi cp le soir, de l'olanzapine 10 mg le soir et du magnésium marin fort. L'évolution était marquée par l'amélioration significative de la chorée, de la dystonie et des scores fonctionnels. Il y avait une amélioration de l'autonomie. La surveillance et l'observance des traitements étaient régulières. L'olanzapine a été arrêté après 3 mois d'utilisation. Une amélioration de l'autonomie fonctionnelle était observée sous tétrabénazine.

## Observation 3

Il s'agit de madame HD, âgée de 38 ans, peulhe, originaire de la Guinée Conakry. Elle s'occupait à plein temps de sa famille. Elle était reçue en consultation de neurologie générale le 18 aout 2020 au service de neurologie du CHN de Fann pour des mouvements anormaux choréiformes d'installation progressive. Elle était alors référée en consultation de mouvements anormaux au CHN de Pikine le 16 septembre 2020.

Elle est la 3<sup>ème</sup> d'une fratrie utérine de 7 personnes. Son troisième frère cadet présentait des troubles psycho-comportementaux chroniques. Madame HD était mariée depuis 1996 mais ne vit plus avec son mari. Elle présentait un antécédent de psychose puerpérale des suites d'un accouchement par césarienne il y a 12 ans. Son enfant issu de cette grossesse est vivant et bien portant. Son père est polygame avec 3 épouses. Seule la famille de sa première épouse était déjà atteinte. Le pedigree familial est présenté sur la figure 16.

Cette symptomatologie motrice évoluait depuis 2 ans avec une aggravation progressive. Il s'agissait de mouvements anormaux bilatéraux proximo-distaux avec une participation de l'extrémité céphalique. Elle était ralentie dans la majorité de ses mouvements. Ce tableau était associé à un trouble articulaire du langage, des difficultés à la marche et une irritabilité marquée et une insomnie.

L'examen général montrait une TA à 120/80 mmHg, un pouls à 85 pulsations/minute, un poids à 40 kg, une taille de 1m 65cm et un IMC à 15,8 kg/m<sup>2</sup> (amaigrissement).

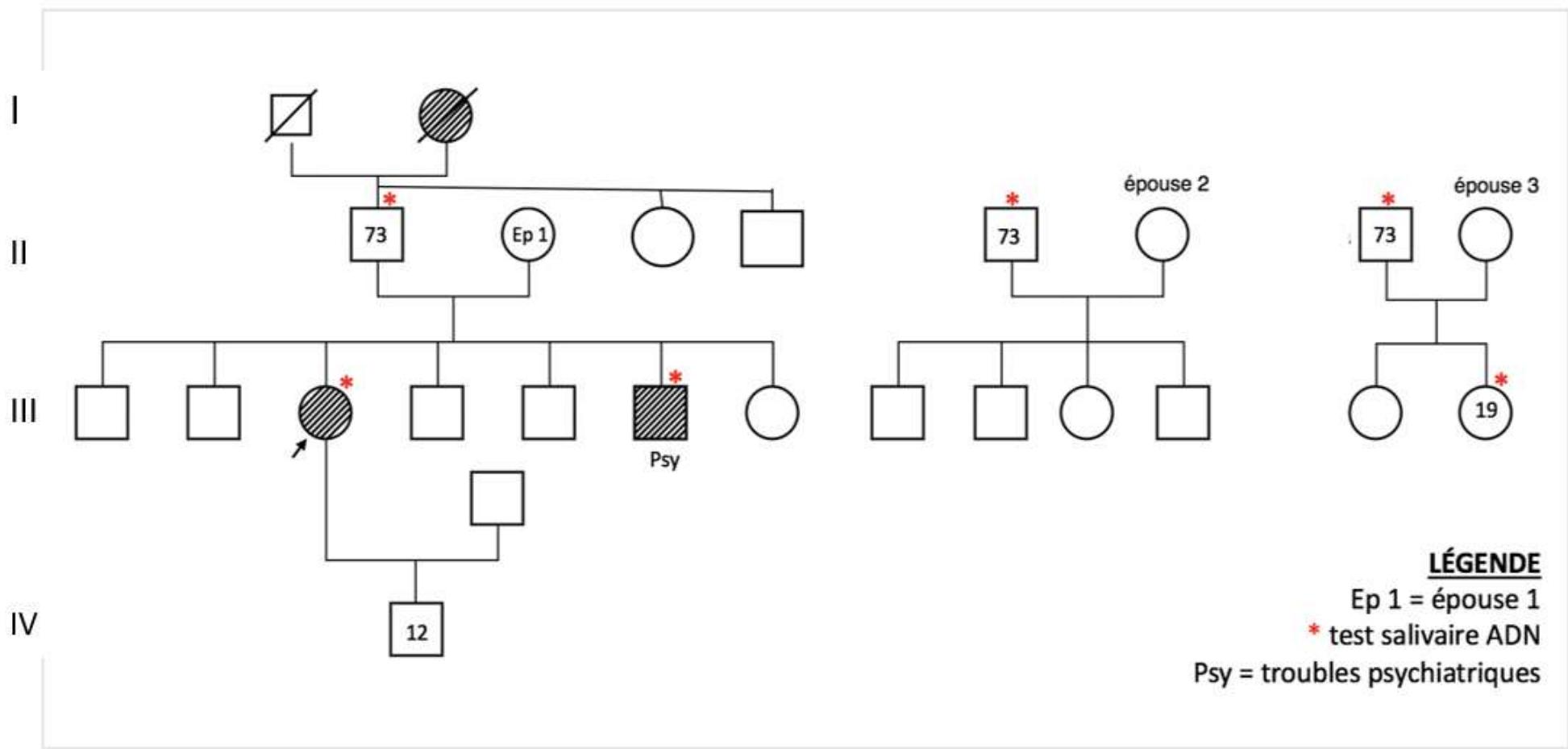


Figure 16 Pedigree HD

## Légende des symboles du pedigree : confer annexe

Au plan neurologique, nous observions des mouvements choréiques bilatéraux périphériques et axiaux prédominant à droite avec une participation céphalique. Il y avait aussi un syndrome parkinsonien akinéto-rigide bilatéral et asymétrique. Le renseignement du TMS, des scores psycho-comportemental et fonctionnel de l'UHDRS, figurent dans le tableau suivant.

*Tableau 14 Résultats de l'UHDRS moteur et non moteur pour HD*

Caractéristiques	Scores
<u>Évaluation motrice</u> “ <i>Total Motor Score</i> ” (0-124)	42
Résultat maximum pour la chorée (0-28)	9
Résultat maximum pour la dystonie (0-20)	7
Rigidité des bras (0-8)	4
Tapotement des doigts et pronation / supination (0-16)	8
Vitesses et initiation des saccades oculomotrices (0-16)	4
Séquence motrice de Luria (0-4)	3
Dysarthrie (0-4)	1
Poursuite oculaire (0-8)	0
Protrusion de la langue (0-4)	0
Total pour bradykinésie + démarche + marche en tandem + rétropulsion (0-16)	6
<u>Évaluation psycho-comportementale</u> « <i>behavior assessment</i> » (0-88)	12
Fréquence des troubles psycho-comportementaux (0-44)	6
Gravité des troubles psycho-comportementaux (0-44)	6
<u>Capacités fonctionnelles</u> « <i>Total functional capacity</i> » (0-13)	9
Occupation (0-3)	1
Finances (0-3)	3
Tâches domestiques (0-2)	1
Activités de la vie quotidienne (0-3)	2
Niveau de soins (0-2)	2

Le test du Sénégal retrouvait un score 39/39. Sa mémoire était bien préservée. Ceci était confirmé par l'entourage immédiat.

Le bilan biologique et inflammatoire de première intention était normal. L'IRM cérébrale du 07 octobre 2020 montrait une atrophie du noyau caudé droit avec une atrophie cortico-sous-corticale. L'index bicaudé était de 27 % pour une normale entre 10 % et 18 % pour cet âge (figures 17 et 18).

Elle était initialement mise sous halopéridol 2 mg/ml (10 gouttes matin et soir). Ce médicament a par la suite été arrêté. Elle reçut alors la tétrabénazine 25 mg à raison d'un demi cp le soir et la Levo-Dopa 125 mg (1 cp x 2/jour).

L'évolution était marquée par l'amélioration du score de chorée et des scores fonctionnels. Le syndrome akinéto-rigide cédait sous Lévo-Dopa à faible dose. Il y avait une amélioration de l'autonomie et une stabilité des fonctions psycho-comportementales. L'halopéridol a été diminué à 5 gouttes matin et soir. Le test génétique était réalisé chez la patiente et 2 autres membres de la famille.

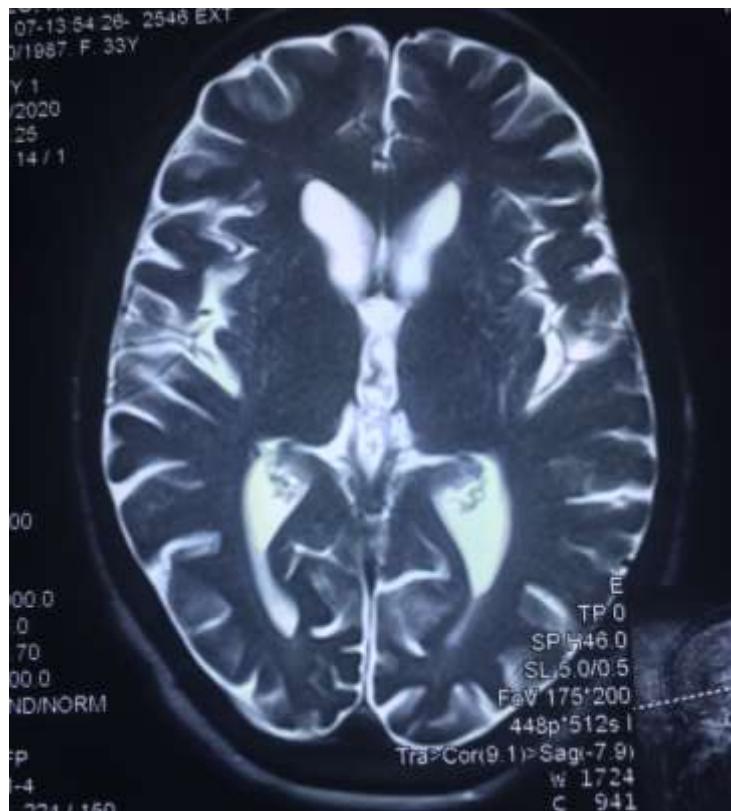


Figure 17 IRM cérébrale T2 axiale (patiente HD) passant par les cornes frontales des ventricules latéraux. Notons une atrophie cortico-sous-corticale avec une atrophie du noyau caudé droit.

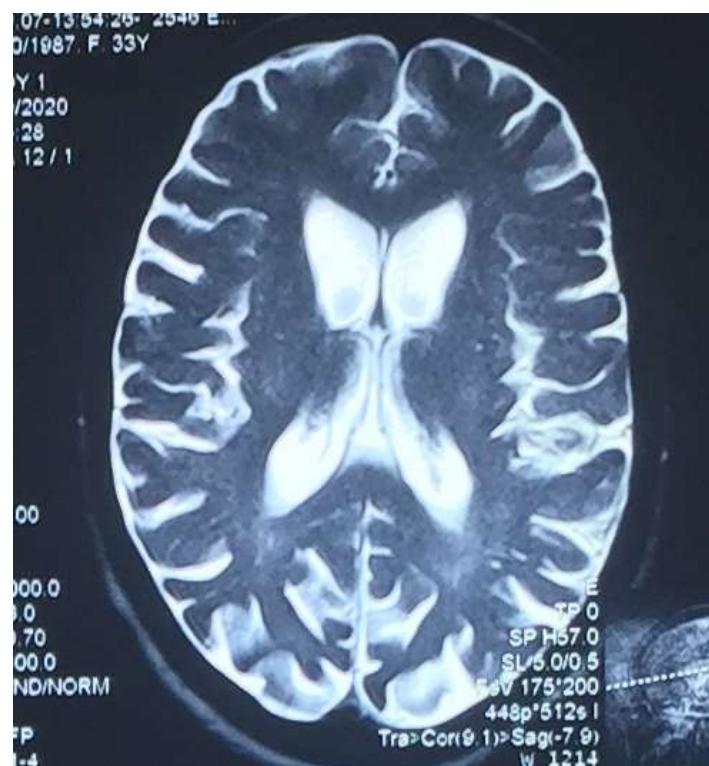


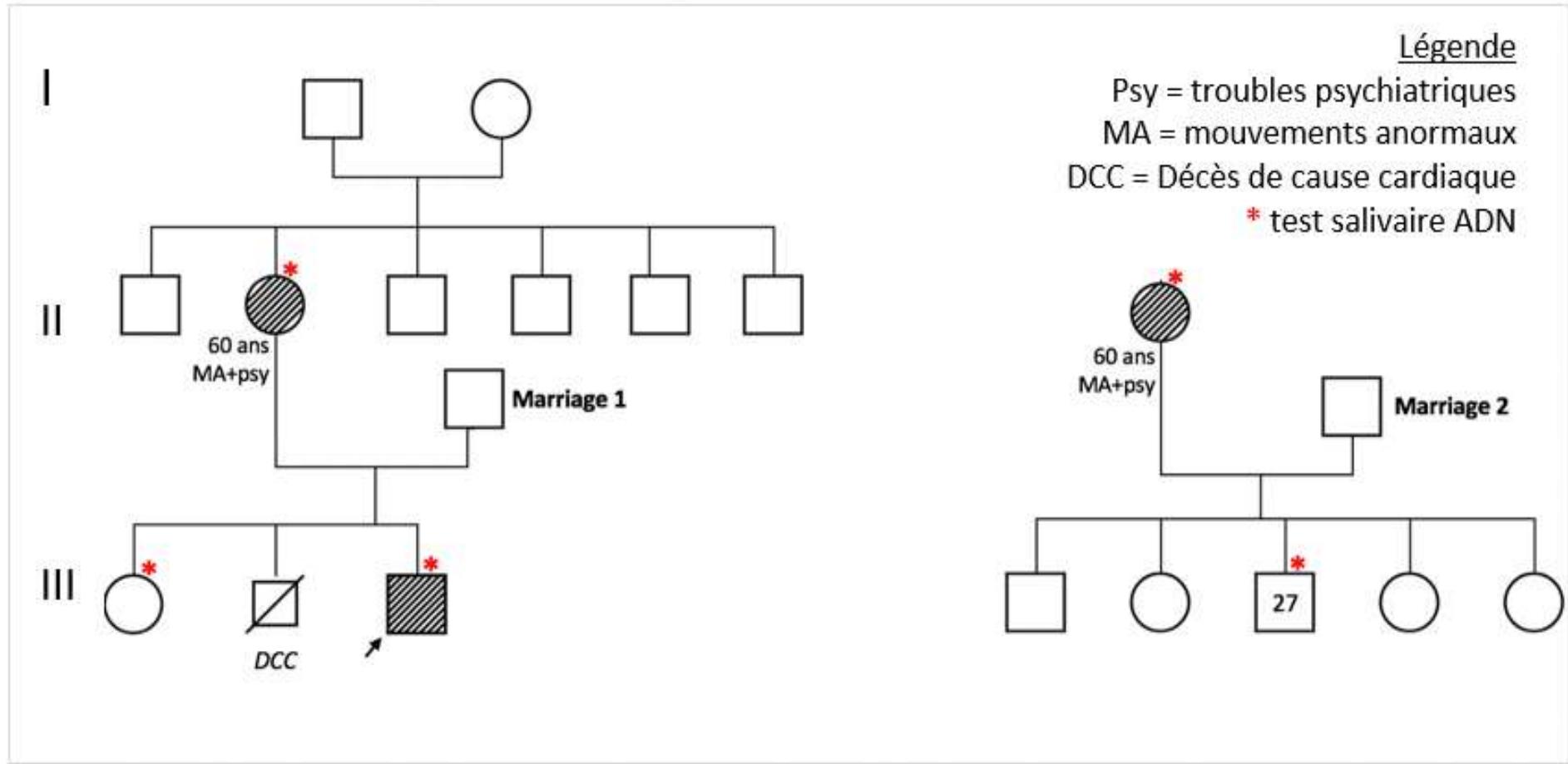
Figure 18 IRM cérébrale T2 axiale (patiente HD) passant par les cornes frontales des ventricules latéraux montrant une atrophie cortico-sous-corticale

## Observation 4

Il s'agit de monsieur ON, âgé de 40 ans, sénégalais d'ethnie wolof et originaire de la région de Louga. Il est boucher d'abattoir. Nous l'avions reçu en consultation le 29 septembre 2020 pour des mouvements anormaux brusques d'installation progressive. Il nous avait été adressé par la neurologie du CHNU de Fann.

Il est troisième d'une fratrie de 3 personnes constituée de deux hommes et une femme. L'interrogatoire a permis de révéler une symptomatologie similaire chez sa mère encore vivante. Le pedigree familial est présenté sur la figure 19.

Cette symptomatologie évoluait depuis environ un an. Les troubles moteurs étaient associés à des troubles de la mémoire et quelques troubles du comportement. Ce tableau était associé à des troubles articulaires du langage, des troubles de la déglutition, une douleur à la déglutition, une hypersalivation et des chutes fréquentes à la locomotion et des troubles vésicosphinctériens à type d'incontinence urinaire et fécale. Au plan fonctionnel, l'entourage rapportait une altération des activités de la vie quotidiennes avec parfois une agressivité physique et verbale lorsqu'on oblige le patient à prendre sa douche. La famille rapporte aussi des épisodes de délire dont les caractéristiques n'ont pas été documentées ainsi qu'une insomnie de réveil précoce.



Légende des symboles du pedigree : confer annexe

L'examen général montrait une TA à 100/65 mmHg et un pouls à 84 pulsations par minute, un poids d'environ 80 kg et une taille de 1m 83 cm, un IMC à 23,89 kg/m<sup>2</sup>. Lors de l'examen neurologique, nous pouvions observer des mouvements choréiques brusques, amples, distaux associés une dystonie du tronc et des troubles mnésiques. L'examen neurologique est résumé dans les différents scores de l'UHDRS.

*Tableau 15 Résultats de l'UHDRS moteur et non moteur pour ON*

Caractéristiques	Scores
<u>Évaluation motrice</u> “ <i>Total Motor Score</i> ” (0-124)	44
Résultat maximum pour la chorée (0-28)	9
Résultat maximum pour la dystonie (0-20)	9
Rigidité des bras (0-8)	2
Tapotement des doigts et pronation / supination (0-16)	6
Vitesses et initiation des saccades oculomotrices (0-16)	4
Séquence motrice de Luria (0-4)	4
Dysarthrie (0-4)	2
Poursuite oculaire (0-8)	0
Protrusion de la langue (0-4)	1
Total pour bradykinésie + démarche + marche en tandem + rétropulsion (0-16)	7
<u>Évaluation psycho-comportementale</u> « <i>behavior assessment</i> » (0-88)	26
Fréquence des troubles psycho-comportementaux (0-44)	13
Gravité des troubles psycho-comportementaux (0-44)	13
<u>Capacités fonctionnelles</u> « <i>Total functional capacity</i> » (0-13)	8
Occupation (0-3)	0
Finances (0-3)	3
Tâches domestiques (0-2)	1
Activités de la vie quotidienne (0-3)	2
Niveau de soins (0-2)	2

Au plan cognitif, le test du Sénégal montrait un score de 25/39. Ceci évoquait l'existence d'un trouble cognitif modéré. Les altérations intéressaient essentiellement la mémoire antérograde et de travail.

Le bilan biologique (hémogramme, TSH us, calcémie, magnésémie, créatininémie, HbA1c) était normal. Le scanner et l'IRM cérébrales montraient une atrophie cortico-sous corticale diffuse prédominante en fronto-temporale et une atrophie du noyau caudé gauche avec un IB à 21 % (figure 20). Le diagnostic étiologique de maladie de Huntington a été évoqué et il recevait comme traitement de la tétrabénazine 25 mg ½ cp /jour le soir, de l'halopéridol 10 gouttes x 2/jour, de l'alimémazine sirop 1 cas x 3/jour et du piracetam 800 1cp x 2 /jour.

Par la suite, le test génétique s'est révélé en faveur de la MH. L'évolution à un an était marquée par une prise de poids, probablement du fait des traitements neuroleptiques qui ont été réduit, une amélioration des troubles moteurs et du comportement, une amélioration de l'autonomie du patient. L'alimémazine avait été arrêté dès l'amélioration du sommeil. L'halopéridol était continué à 5 gouttes matin et soir. Notons cependant la persistance des chutes. Les transferts entre le lit et le fauteuil étaient encore possibles. Le patient était plus coopérant aux dires de la famille. Le niveau socio-économique était jugé bas et le suivi était très irrégulier.



Figure 20 IRM cérébrale T1 axiale de ON : une atrophie cortico-sous-corticale prédominante en fronto-temporale et une atrophie des noyaux caudés prédominante à gauche

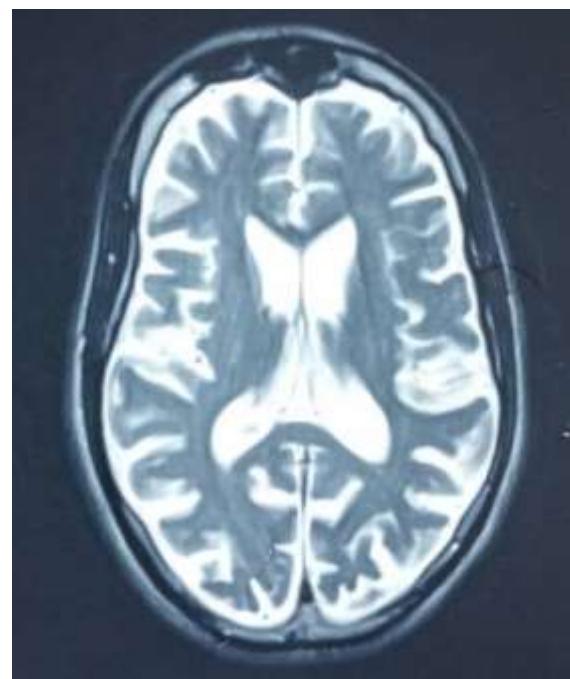


Figure 21 IRM cérébrale T2 axiale de ON montrant une atrophie corticale diffuse et une dilatation des cornes frontales des ventricules latéraux

## Observation 5

Il s'agit de madame CD, âgée de 74 ans, d'ethnie sérère, originaire de Kaolack. Elle était agent de buanderie dans un hôpital de gendarmerie. Elle est actuellement à la retraite. Elle était reçue en consultation de neurologie le 16 juin 2020 au service de neurologie du CHN de Pikine pour des mouvements anormaux d'installation progressive.

Elle est l'ainée d'une fratrie de 8 personnes. Elle était connue hypertendue suivie par un cardiologue. Aucun autre membre de sa fratrie ne présentait un tableau similaire. L'interrogatoire avait permis de révéler l'existence d'un tableau neuropsychiatrique comparable chez 2 de ses enfants. Le pedigree familial est présenté sur la figure 22.

Cette symptomatologie évoluait depuis 10 ans marquée par des troubles du comportement au-devant du tableau ainsi que des mouvements anormaux discrets. Il s'agissait de mouvements dyskinétiques intéressant essentiellement la sphère oro-buccale. Ce tableau était associé à un trouble du langage, des difficultés à la marche, des chutes, une insomnie et un trouble de l'attention et des hallucinations. Elle était initialement suivie en psychiatrie sous neuroleptiques classiques (halopéridol). Certains neuroleptiques agravaient les troubles moteurs et induisaient des dyskinésies.

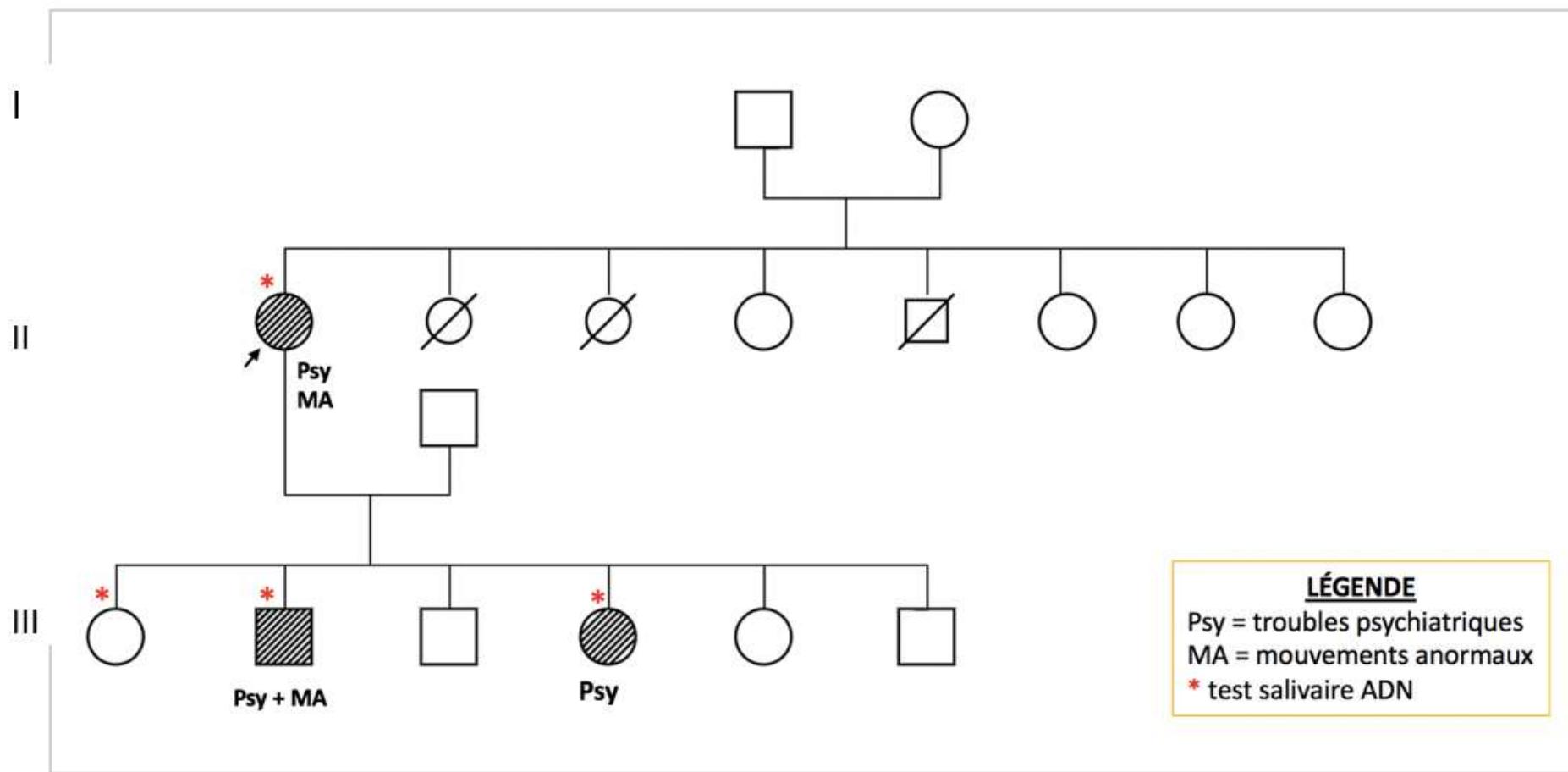


Figure 22 pedigree CD

Légende des symboles du pedigree : confer annexe

L'examen général montrait une TA à 170/100 mmHg, un pouls à 80 pulsations/minute, un poids de 65 kg, une taille de 157 cm et un IMC à 26,4 kg/m<sup>2</sup>. Au plan neurologique, nous observions des mouvements choréiques bilatéraux périphériques (mains et pieds) prédominant à droite aux membres supérieurs et à gauche aux membres inférieurs. Cette chorée était associée à une dyskinésie oromandibulaire et une hypersalivation importante. La recherche d'une dysautonomie était négative. Le renseignement du TMS, du score psycho-comportemental et du score fonctionnel de l'UHDRS figure dans le tableau suivant.

*Tableau 16 Résultats de l'UHDRS moteur et non moteur pour la patiente CD*

Caractéristiques	Scores
<u>Évaluation motrice</u> “ <i>Total Motor Score</i> ” (0-124)	32
Résultat maximum pour la chorée (0-28)	12
Résultat maximum pour la dystonie (0-20)	4
Rigidité des bras (0-8)	2
Tapotement des doigts et pronation / supination (0-16)	4
Vitesses et initiation des saccades oculomotrices (0-16)	0
Séquence motrice de Luria (0-4)	3
Dysarthrie (0-4)	1
Poursuite oculaire (0-8)	0
Protrusion de la langue (0-4)	1
Total pour bradykinésie + démarche + marche en tandem + rétropulsion (0-16)	5
<u>Évaluation psycho-comportementale</u> « <i>behavior assessment</i> » (0-88)	24
Fréquence des troubles psycho-comportementaux (0-44)	11
Gravité des troubles psycho-comportementaux (0-44)	13
<u>Capacités fonctionnelles</u> « <i>Total functional capacity</i> » (0-13)	9
Occupation (0-3)	1

Finances (0-3)	3
Tâches domestiques (0-2)	1
Activités de la vie quotidienne (0-3)	2
Niveau de soins (0-2)	2

Le test du Sénégal retrouvait un score de 27/39. Ce tableau intéressait surtout la mémoire antérograde.

Le bilan métabolique (calcémie, magnésémie, glycémie, créatininémie, ionogramme sanguin, TSH), le bilan infectieux (CRP, taux de plaquettes et de leucocytes, SRV, TPHA-VDRL) et le bilan inflammatoire (EPS, ASLO) étaient négatifs.

L'IRM cérébrale du 29 décembre 2020 montrait une atrophie des noyaux gris centraux prédominant à gauche avec une atrophie marquée du noyau caudé gauche. L'index bicaudé est de 15 % (figure 22). Notons aussi la présence d'une atrophie cortico-sous-corticale prédominant en frontal et des lésions de leucopathie vasculaire.

Afin d'investiguer la dyskinésie oromandibulaire, à la recherche d'une neuroacanthocytose, un frottis sanguin, le dosage des CPK sériques et l'ENMG ont été demandés et sont revenus normaux. Par la suite, le test génétique était revenu en faveur de la MH.

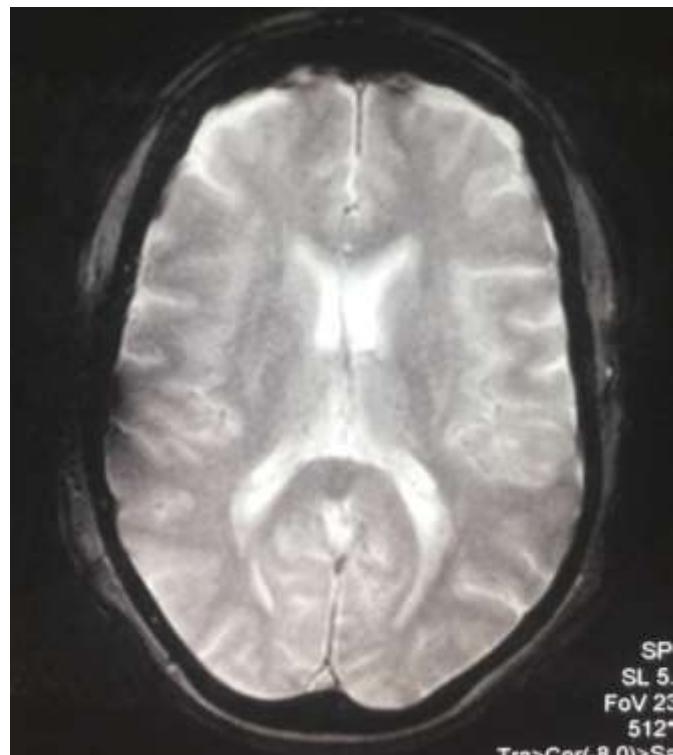


Figure 23 IRM cérébrale T2\* étoile de la patiente CD avec atrophie des noyau gris centraux prédominant à gauche et augmentation de l'IB gauche

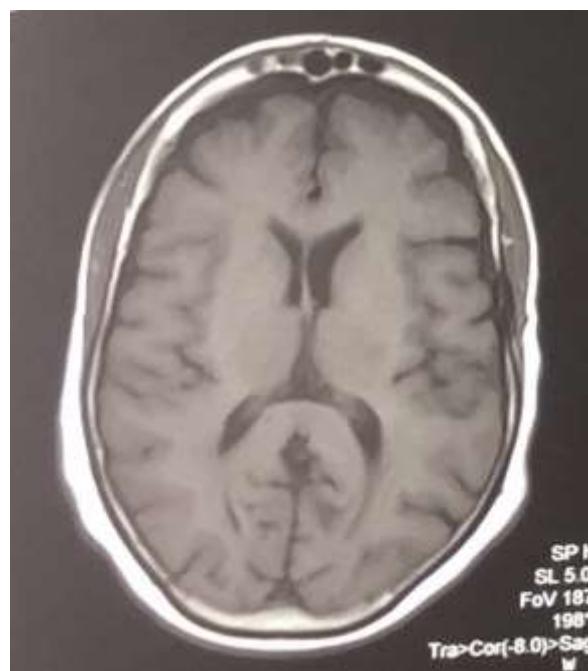


Figure 24 IRM cérébrale T1 de la patiente CD avec atrophie du noyau caudé gauche et augmentation de l'IB à 15 %



Figure 25 IRM cérébrale T1 avec leucopathie vasculaire chez la patiente CD

Elle avait été mise sous tétrabénazine 25 mg 1/2 cp matin et soir avec une régression très significative des mouvements choréiques au bout de 3 mois. L'évolution était marquée par une persistance des dyskinésies oromandibulaires malgré l'adjonction d'autres neuroleptiques. La survenue intermittente d'hallucinations et de propos incohérents a justifié la mise sous clozapine 25 mg 1/4 cp le soir et rispéridon 1 mg 1 cp le soir. Elle continuait parallèlement son suivi en psychiatrie.

L'évolution était marquée par l'amélioration significative de la chorée, des scores moteurs et non moteurs. Il y avait une amélioration de l'autonomie et une stabilité des fonctions psycho-comportementales. La surveillance et l'observance des traitements étaient régulières. Notons en outre une persistance de l'hypersalivation malgré l'utilisation d'atropine 0,5 % 5 à 10 gouttes x 3/jour. Elle s'est aussi plaint de palpitation durant la surveillance. L'insomnie était traitée par lorazepam 1 mg le soir pendant 2 semaines avec une bonne amélioration. Le test génétique était réalisé chez la patiente CD et 3 de ses enfants.

## Observation 6

Il s'agit de monsieur MD, âgé de 25 ans, sénégalais d'ethnie wolof et originaire de la région de Diourbel. Il est conducteur de taxi. Nous l'avions reçu en consultation le 16 janvier 2021 pour des mouvements anormaux d'installation progressive.

Il est célibataire sans enfant. Il est issu d'une fratrie de deux hommes. Son frère ainé est vivant bien portant. L'interrogatoire révélait une symptomatologie similaire chez sa mère décédée, trois de ses oncles et son grand père toujours vivants. Le tableau clinique chez sa mère et ses oncles associait des mouvements choréiques. Le pedigree familial est présenté sur la figure 26.

La symptomatologie motrice évoluait depuis environ 7 ans avec une accentuation progressive. Les troubles moteurs étaient associés à des troubles de la mémoire de travail et quelques troubles du comportement. Ce tableau était associé à des troubles articulaires du langage, des troubles de la déglutition associé parfois à des épisodes de fausses routes. Il y avait aussi des troubles de la marche avec des chutes fréquentes. Au plan fonctionnel, l'entourage rapportait une altération des activités de la vie quotidienne avec parfois une agressivité, une asthénie et un amaigrissement d'au moins 10 kg par rapport au début de la maladie.

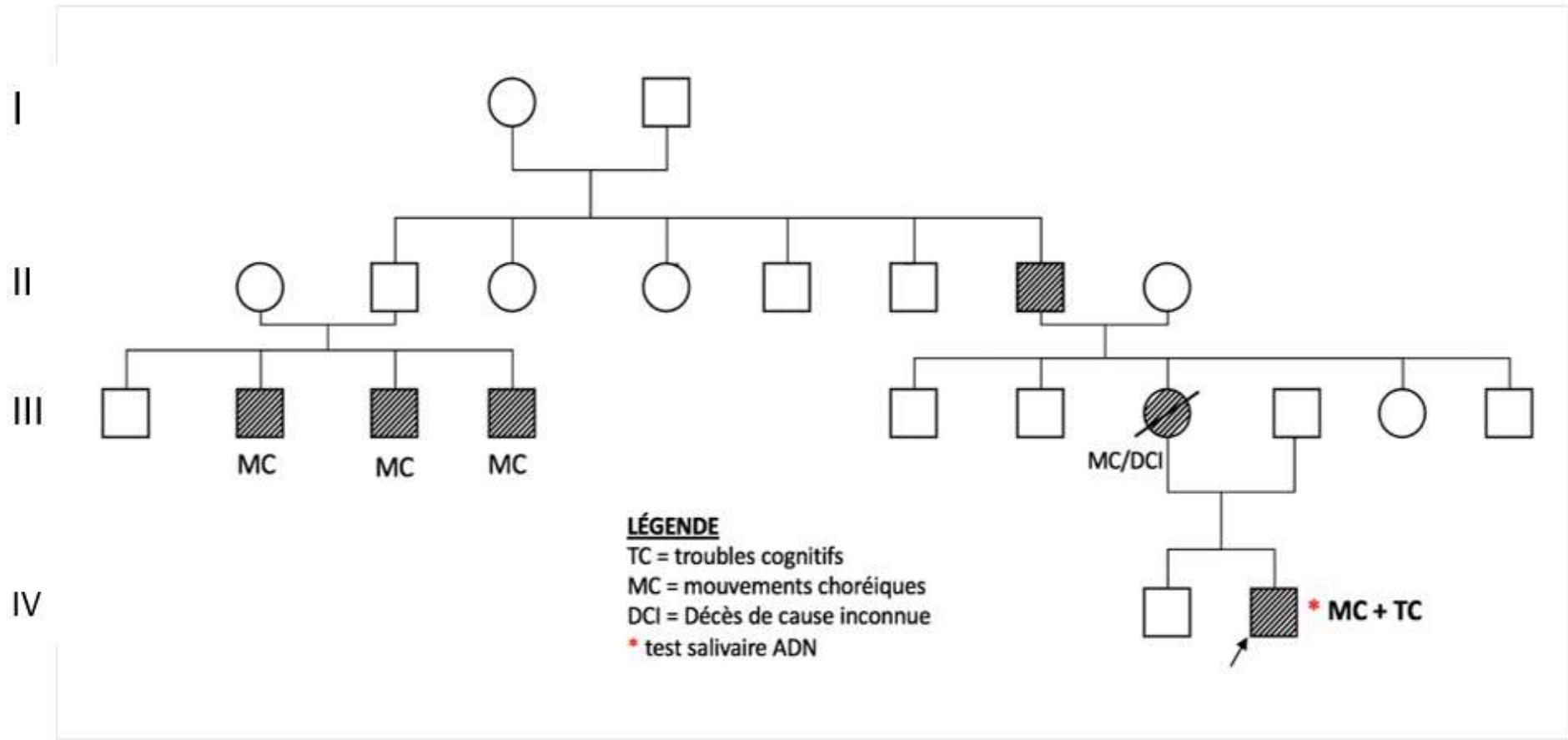


Figure 26 Pedigree MD

Légende des symboles du pedigree : confer annexe

L'examen général montrait une TA à 120/80 cmHg, un pouls à 85 pulsations par minute, un poids d'environ 65 kg, une taille de 170 cm et un IMC à 22,5 kg/m<sup>2</sup>. Lors de l'examen neurologique, nous pouvions observer des mouvements choréiques bilatéraux amples, généralisés associés à une dystonie du tronc et des troubles cognitifs. L'examen non moteur est résumé dans le tableau suivant montrant différents scores de l'UHDRS.

*Tableau 17 Résultats de l'UHDRS moteur (TMS) et non moteur pour MD*

Caractéristiques	Scores
<u>Évaluation motrice</u> « <i>Total Motor Score</i> » ou TMS (0-124)	37
Résultat maximum pour la chorée (0-28)	11
Résultat maximum pour la dystonie (0-20)	9
Rigidité des bras (0-8)	4
Tapotement des doigts et pronation / supination (0-16)	0
Vitesses et initiation des saccades oculomotrices (0-16)	0
Séquence motrice de Luria (0-4)	3
Dysarthrie (0-4)	2
Poursuite oculaire (0-8)	0
Protrusion de la langue (0-4)	2
Total pour bradykinésie + démarche + marche en tandem + rétropulsion (0-16)	6
<u>Évaluation psycho-comportementale</u> « <i>behavior assessment</i> » (0-88)	21
Fréquence des troubles psycho-comportementaux (0-44)	11
Gravité des troubles psycho-comportementaux (0-44)	10
<u>Capacités fonctionnelles</u> « <i>Total functional capacity</i> » ou TFC (0-13)	8
Occupation (0-3)	0
Finances (0-3)	3
Tâches domestiques (0-2)	1
Activités de la vie quotidienne (0-3)	2
Niveau de soins (0-2)	2

Au plan cognitif, le test du Sénégal montrait un score de 36/39. Ceci évoquait l'absence de démence.

L'imagerie cérébrale n'était pas disponible. Il reçut comme traitement : la tétrabénazine 25 mg ½ cp /jour le soir, l'Halopéridol 10 gouttes x 2/jour, du piracetam 800 mg 1cp x 2 /jour. Le test génétique était en faveur de la MH.

L'évolution à 6 mois était spectaculaire avec une amélioration motrice et de l'autonomie fonctionnelle avec une reprise de la conduite automobile autrefois impossible, la disparition des chutes, l'amélioration de l'humeur et de la coopération en famille. Le niveau socio-économique était jugé bas et le suivi était très irrégulier. Il a cependant bénéficié du test génétique.

Les tableaux 19, 20 et 21 résument les données cliniques de tous nos patients.

Tableau 18 Répartition des patients selon les signes neuropsychiatriques

Patients		AD	MSN	HD	ON	CD	MD	Totaux
Signes neuropsychiatriques								
Syndrome moteur	Chorée	+++	++	+	+	+	+	(6/6) ou 100 %
	Troubles oculomoteurs	++	+	+	-	-	-	(3/6) ou 50 %
	Dysphagie	+	-	+	++	-	+	(4/6) ou 66,6 %
	Dysarthrie	+	+	-	+	+	+	(5/6) ou 83,3 %
	Rigidité	+	-	++	+	+	-	(4/6) ou 66,6 %
	Bradykinésie	+	+	++	+	+	+	(6/6) ou 100 %
	Dystonie	+	+	+	+	-	+	(5/6) ou 83,3 %
	Trouble de la marche	+	+	+	++	-	++	(5/6) ou 83,3 %
Syndrome cognitif	Trouble de la mémoire	+	++	-	+	+	+	(5/6) ou 83,3 %
	Trouble de l'attention	+	+++	-	-	+	+	(4/6) ou 66,6 %
Syndrome psychiatrique	Irritabilité	-	+	+	+	+	+	(5/6) ou 83,3 %
	Insomnie	-	-	+	+	+	-	50 %
	Dépression / tentative de suicide	-	-	-	-	-	-	-
Autres signes	Signes pyramidaux	-	-	-	-	-	-	-
	Troubles sensitifs	-	-	-	-	-	-	-
	Signes cérébelleux	+	-	-	-	-	-	(1/6) ou 16,7 %
	Troubles vésicosphinctériens	-	-	-	++	-	-	(1/6) ou 16,7 %
	Hypersalivation	-	-	-	-	+++	-	(1/6) ou 16,7 %

Tableau 19 Résumés cliniques des patients suivis pour Maladie de Huntington

Patients		AD	MSN	HD	ON	CD	MD	Total/ moy.
État civil	Age (année)	67 ans	42 ans	38 ans	40 ans	74 ans	25 ans	47,6 ans
	Sexe	M	F	F	M	F	M	Sex-ratio 1
	Ethnie	Wolof	Wolof	Peulh	Wolof	Sérère	Wolof	2/3 wolof
	Origine géographique	Louga	Saloum	Guinée Conakry	Louga	Kaolack	Diourbel	-
	Profession	Comptable	commerce	-	boucher	TS <sup>5</sup>	Taximan	-
IMC <sup>6</sup> (Kg/m <sup>2</sup> )		18 kg/m <sup>2</sup>	34,2 kg/m <sup>2</sup>	15,8 kg/m <sup>2</sup>	23,9 kg/m <sup>2</sup>	26,4 kg/m <sup>2</sup>	22,5 kg/m <sup>2</sup>	23,5 kg/m <sup>2</sup>
Antécédents	Comorbidité / Antécédent	HTA	Fibrome utérin	Psychose puerpérale	-	HTA Leucopathie vasculaire	-	HTA dans 1/3
	Histoire familiale	+	+	+	+	-	+	5/6 ou 83 %
Transmission maternelle (M)/ Paternelle (P) Sporadique (S)	Indéterminée	M		M + saut de génération	M	S	M	4/6 M 1/6 S
	Début de la maladie	Délais début – déclaration clinique	14 ans	2 ans	2 ans	1 an	10 ans	7 ans
UHDRS	Mode clinique de début	Chorée	chorée	Chorée	Chorée	Psychiatrique	chorée	Moteur 83 % Psychiatrique 17 %
	Age de début	53 ans	40 ans	36 ans	39 ans	64 ans	18 ans	41,6 ans
	Score moteur /124	74	71	42	44	32	37	32-74
Score au test du Sénégal /39	Score comportemental /88	8	12	12	26	24	21	8-26
	Capacités fonctionnelles /13	4	6	9	8	9	8	4-9
		26	25	39	25	27	36	25-39
Démence (seuil 29)		+	+	-	+	+	-	4/6 ou 67 %
Amaigrissement		+	-	+++	-	-	++ (10 kg)	50 %
Imagerie cérébrale	Scanner cérébral	-	+	-	+	+	-	50 %
	IRM cérébrale	+	+	+	+	+	-	83, %
	Atrophie noyaux caudés	+	+	+	+	+	-	83 %
	Atrophie cortico-sous-corticale	+++	-	+	+	+	-	67 %
	Index bicaudé (normal ~ 10 %)	0,30	0,21	0,27	0,21	0,15	-	0,23
Test génétique		+	+	+	+	+	+	100 % Positif
Affections intercurrentes		HPN <sup>7</sup>	-	-	-	-	-	-
Évolution clinique globale		Stable	Stable	stable	Stable	Stable	Favorable	Stable 5/6
Forme clinique		Adulte	Adulte	Adulte	Adulte	Adulte	Juvénile	Adulte 5/6

<sup>5</sup> Technicienne de surface dans une buanderie

<sup>6</sup> Indice de masse corporelle de Dubois

<sup>7</sup> Hydrocéphalie à pression normale

Tableau 20 Répartition des patients selon les médicaments utilisés (non exhaustif)

Familles thérapeutiques / Molécules		Nombre de patients	Pourcentage
NL apparenté	Tétrabénazine	+++++	100 %
NL de 2 <sup>nde</sup> génération	Clozapine	+	16,7 %
	Olanzapine	+	16,7 %
	Rispéridone	+	16,7 %
NL de 1 <sup>ère</sup> génération	Halopéridol	++++	66,7 %
Benzodiazépines	Lorazepam	+	16,7 %
	Clonazepam	+	16,7 %
Antidépresseurs tricycliques	amitriptyline	+	16,7 %
Antiparkinsonien	Lévo-Dopa	++	33,3 %

# **COMMENTAIRES**

La maladie de Huntington est une maladie neurodégénérative héréditaire à transmission autosomique dominante caractérisée par une mort neuronale sélective dans le striatum et le cortex cérébral. Initialement appelée chorée chronique, elle est décrite et publiée pour la première fois en 1872 par Dr Georges Huntington aux USA [9]. Elle est responsable de 90 % des chorées d'origine chronique [15]. Cette maladie réalise une réduction de l'activité GABAergique inhibitrice exercée par le striatum sur le GP. La finalité est une désinhibition excessive du thalamus et des synergies non souhaitées. Tout ceci explique les hypercinésies (chorée) observées. La MH est décrite sur tous les continents. Cependant sa distribution est hétérogène. Nous pouvons observer une prévalence plus faible en Afrique de l'ordre de 0,02 à 3,56 / 100 000 tandis que dans la population occidentale (Europe, Amérique du nord et Australie) elle est de 5,7/100 000. En Afrique de l'Ouest en général et au Sénégal en particulier, la prévalence de la maladie est méconnue.

Notre revue de littérature a permis de révéler 22 études menées en Afrique Sub-saharienne (ASS) parmi lesquelles deux études sénégalaises en 1984 et en 2000. Au total, 6 cas index et leur famille respective avaient été décrits au Sénégal avec un sex-ratio équilibré. Notre étude rapporte également 6 cas (6 familles) avec un sex-ratio de un. Le sex-ratio obtenu dans notre étude correspond aux données de la littérature. En effet, dans l'étude de Grunitzky EK au Togo, le sex-ratio était équilibré. Cependant, en Afrique de l'Ouest, il y a eu plus de cas décrits chez l'homme que chez la femme avec rapport de 1,3.

En terme d'effectif de patients inclus, notre étude est la plus grande réalisée au Sénégal sur cette maladie. En Afrique de l'Ouest l'étude du Mali de 2018 est celle qui rapporte le plus de cas, soit 14 cas de 11 familles. En Afrique et dans les pays Arabes, c'est l'étude du Maroc de 2015 qui rapporte le plus grand nombre de cas, soit 21 patients de 17 familles.

L'âge moyen de déclaration de la maladie dans notre étude était de 47,6 ans. Dans l'étude malienne, l'âge moyen des patients étaient de 52 ans à l'inclusion [4]. Dans la population mondiale, la déclaration se faisait en moyenne entre 35 et 44 ans. Cet intervalle est comparable aux âges observés dans notre étude.

Dans notre étude, l'âge de début de la maladie était de 41,6 ans, légèrement au-dessus de la moyenne mondiale. En effet, la MH débute classiquement entre 30 et 40 ans. Ce retard de diagnostic dans notre étude était en partie lié au fait que le délai moyen de déclaration de la maladie était de 6 ans à partir du début des symptômes. Nos résultats convergent avec ceux du Dr Bocoum A. du Mali puisque le délai moyen était d'environ 6 ans (5,57 ans plus précisément) dans l'étude malienne et l'âge moyen de début (46,4 ans) était légèrement au-dessus de la moyenne mondiale [4].

La forme juvénile de la MH concerne environ 7 % des cas rapportés mondialement [3]. Notre étude actuelle comporte 5 cas adultes pour 1 forme juvénile. Ce résultat est conforme avec les observations issues des précédents travaux sénégalais sur la maladie puisque cette répartition était similaire dans les 6 cas rapportés entre 1984 et 2000 à l'hôpital Fann [11,19]. Au vue de notre revue littéraire, en Afrique de l'Ouest seul le Sénégal avait rapporté une forme juvénile de la maladie (voir Tableau 1). Aussi, dans les pays Arabes et du Maghreb, des formes juvéniles ont été plusieurs fois rapportées. Par exemple, le Maroc rapportait une forme juvénile de MH pour 20 cas adultes [71].

Par contre, d'autres pays d'Afrique subsaharienne ont rapportés plusieurs formes juvéniles. Au Zimbabwe, les 2 études référencées rapportaient chacune 1 et 2 formes juvéniles [18]. L'Afrique du Sud a décrit le plus de formes juvéniles sur le continent Africain à travers plusieurs publications. Quatre cas dans la publication de Hayden de 1977 (première publication formelle ou accessible au

grand public sur la MH en Afrique) [72]; 17 cas dans une enquête hospitalière nationale en 1981 à propos de 219 patients huntingtoniens par Hayden et al. [73]; 2 cas rapportés par Joubert et dans des familles noires sud-africaines [74].

Ces formes juvéniles de MH sont souvent le fait d'une transmission paternelle de la maladie. Elles peuvent être aussi favorisées par le phénomène d'anticipation propre aux maladies à expansion de triplet dont la MH fait partie. Ce phénomène est caractérisé par une tendance à l'apparition plus précoce des symptômes d'une génération à l'autre. Dans notre étude, la forme juvénile était de transmission maternelle. La mère du patient MD a hérité elle-même la maladie de son père. La seule forme juvénile décrite au Sénégal en 2000 était sporadique chez une patiente originaire du Cap-Vert [19].

Parmi les différents groupes ethniques d'Afrique subsaharienne, la communauté bantoue aurait la plus forte prévalence [16,18]. Dans notre présente étude, c'est l'ethnie wolof qui est la plus représentée pour le Sénégal. En effet 4 des 6 patients inclus sont wolofs du Sénégal. En effet, depuis la première publication du Sénégal en 1984, il y avait déjà un wolof sur les 3 ethnies représentées (Toucouleur et Mandjak). Le total des 12 cas rapportés est cependant insuffisant pour conclure à une prédominance de la maladie dans ce groupe ethnique au Sénégal. Remarquons cependant comme nouveauté, la présence de la maladie dans l'ethnie peulh du Sénégal et de la Guinée Conakry. Nous avons en effet inclus une patiente peulh dans notre étude. Par contre, la communauté peulh était la plus représentée dans l'étude malienne (5 peulhs sur 14 cas rapportés soit 35,7%) [4]. Précisons aussi que notre étude rapporte pour la première fois la MH dans l'ethnie sérère.

Dans notre étude, la comorbidité la plus rencontrée chez les patients huntingtoniens était l'HTA retrouvée chez 2 patientes soit 33,3 %. Peu d'études ont rapportées les comorbidités retrouvées chez ces patients.

Dans une revue systématique réalisée par Lekoubou et al. en 2014 sur la MH en ASS, une histoire familiale positive était rapportée dans 58,3 à 100 % des cas en Afrique subsaharienne. Notre présente étude confirme cette observation puisque nous rapportons une histoire familiale de MH chez 5 des 6 patients index, soit 83 % de notre cohorte. Ce résultat est similaire à celui de Dr Bocoum au Mali qui avait 85,7% d'histoire familiale positive [4]. Au sein des 6 cas anciennement rapportés au Sénégal, il y avait 67 % d'histoire familiale positive. Dans les études togolaise et burkinabè, il y avait 100 % d'histoire familiale positive [23,24].

Notre présente étude comporte 5 formes adultes pour 1 forme juvénile. Nous nous attendions à voir une transmission maternelle prédominante comme dans la littérature mondiale. En effet, nous avons observé 66,7% de transmission maternelle pour 16,7 % de forme sporadique. Cette répartition n'est pas similaire dans le groupe des 6 cas précédemment publiés au Sénégal : la transmission était principalement paternelle (50 %) dans les études précédentes [11,19]. Notre présente étude est plus proche des données de la littérature. En effet dans les études malienne et burkinabè, la transmission maternelle était prédominante (respectivement 50 % et 75 %) [4,24].

Les formes sporadiques sont souvent le fait de néomutations. Plusieurs autres raisons sont décrites pour les expliquer : un décès précoce de l'ascendant, un défaut de diagnostic chez ce dernier, l'adoption, les ruptures avec la famille naturelle voir une méconnaissance de la paternité. Ces mutations de novo résultent habituellement d'une instabilité allélique (portage d'allèle intermédiaire) chez un des descendants présentant entre 27 et 35 répétitions de trinucléotides CAG sur le gène de la Huntingtine. En effet le nombre de répétitions peut se modifier et augmenter lors de la transmission méiotique et entraîner la maladie.

Les tests génétiques ont été réalisés chez nos 6 patients et leur famille respective. C'est le nombre de triplet CAG qui reste à préciser. Il est probable que notre second cas (patiente MSN) soit homozygote puisque d'après les résultats de l'enquête familiale, ses 2 descendants (père et mère) présenteraient des troubles psychiatriques précoces avant leur décès. L'étude profonde de cette famille au plan génétique pourrait aider à faire avancer l'état des connaissances scientifiques à propos des formes homozygotes qui sont assez rares.

Les formes tardives débutent par définition après l'âge de 60 ans [2,7]. Dans notre étude, nous avons noté une forme tardive. Il s'agissait de la patiente CD chez qui la maladie avait débuté à 64 ans. cette forme est habituellement transmise par la mère. Cependant, dans notre observation, il n'y avait pas de fil conducteur dans ses descendants, bien que la maladie touche très probablement plusieurs de ses descendants. C'était une forme sporadique. A cet âge, l'atteinte est volontiers mono-symptomatique. Dans notre cas l'atteinte était plutôt mixte avec un syndrome moteur et un syndrome non moteur. Dans chacune des 2 publications précédemment effectuées au Sénégal, il y avait une forme tardive [11,19]. L'étude malienne aussi avait retrouvé un cas de forme tardive à 62 ans [4].

Dans notre étude, la chorée apparaît comme le principal mode de révélation de la MH. En effet, la chorée a révélé la maladie chez 83% de nos patients. La MH a été initialement décrite comme une chorée chronique héréditaire. C'est dire l'importance de ce symptôme qui peut quand même manquer. Dans l'étude malienne, le syndrome moteur représentait le mode d'entrée chez 12 des 14 cas rapportés, soit 85,7% des cas et était représenté à terme dans 100% des cas [4]. Dans la thèse de Rokhaya DIOUF, la chorée représentait le mode d'entrée chez les 3 patients soit 100% des cas [19]. En Afrique de l'Ouest, la chorée était présente chez 35 des 37 cas rapportés à ce jour à notre connaissance. Kim et col

rapportent également la chorée comme mode principal d'entrée dans la MH (60,3%) suivi des troubles psychiatriques et cognitifs [75].

Nous ne devons pas cependant oublier que la MH peut débuter par des troubles cognitifs (troubles de l'attention ou de la mémoire) mais aussi des troubles psychiatriques (irritabilité) en particulier dans les formes tardives. Un de nos patients a présenté initialement des troubles psycho-comportementaux. Par exemple dans l'étude malienne, l'irritabilité et l'insomnie étaient retrouvées comme mode d'entrée respectivement chez un cas. Aussi dans l'étude togolaise, une forme adulte de MH a débuté par un amaigrissement, une instabilité de l'humeur, une dysphonie, une dysarthrie et des troubles mnésiques [23]. Sur les 8 patients décrits dans cette étude togolaise, deux patients (25%) ne présentaient pas de chorée.

Le score moteur UHDRS ou TMS dans notre étude variait de 32 à 74/124 unités. Rappelons que c'est la première fois dans les publications sénégalaises que cette échelle internationale est administrée aux patients. Plus le score TMS est élevé plus le dysfonctionnement moteur est sévère. Dans l'étude malienne, le TMS variait de 13 à 82/124 [4]. Dans l'étude gambienne, le TMS était de 74 unités [26].

Dans notre étude, les troubles cognitifs sont présents chez 4 patients sur 6 soit 66,7% des cas. Cette donnée est conforme à celle de la littérature en Afrique de l'Ouest puisque les troubles cognitifs étaient présents dans plus de 60 % des cas : 83 % de troubles cognitifs dans le groupe des anciens cas rapportés au Sénégal ; 71,5 % dans la publication malienne [4]. Par contre Kim et col rapportent une faible prévalence des troubles cognitifs dans la cohorte Coréenne (11,8 %) [75]. L'étude marocaine rapportait 52 % de troubles cognitifs [71]. Dans notre étude, il y avait presque autant de troubles mnésiques (83 %) que de troubles attentionnels (67%). Les troubles mnésiques intéressaient principalement la mémoire

antérograde. Dans l'étude malienne, il y avait par contre 10 fois plus de troubles mnésiques que de troubles attentionnels [4].

La partie « cognitive assessment » de l'UHDRS comportant un test de fluence verbal, des tests d'utilisation de symboles et des tests de Stroop n'a pas été utilisée parce que ces outils n'étaient pas adaptés aux réalités socio-culturelles de nos patients qui pour la plupart n'ont pas dépassé le niveau du primaire. Un seul de nos 6 patients a fait le collège et a obtenu un diplôme en comptabilité et gestion. Malgré cela, la partie cognitive assessment de l'UHDRS n'a pas pu lui être administrée. Le test cognitif adapté pouvant être utilisé pour tous nos patients, indépendamment du niveau socio-culturel, de la langue ou du niveau d'instruction était le test du Sénégal. Pour la première fois dans la littérature, ce test a été administré à des patients huntingtoniens afin de pallier aux insuffisances du MMSE dans le contexte local. Le test du Sénégal scoré sur 39 identifie la démence au point de coupure 28/29 unités.

Dans la MH, la démence est habituellement de type fronto-sous-corticale. Une démence légère à modérée était présente chez environ 67 % de nos patients. Elle était précoce et vraisemblablement liée à la MH dans 50 % des cas, soit trois cas sur les six. Il y avait une atrophie cortico-sous-corticale dans 75 % des cas de démence retrouvée soit 3 cas sur quatre. Le score au test du Sénégal était plus altéré (25/39) chez les adultes jeunes que chez les patients gériatriques, respectivement 26 et 27/39 unités. Chez ces 2 patients gériatriques, la démence avait un retentissement modéré sur les AVQ. Cependant chez les 2 adultes jeunes avec un score de 25 unités, le retentissement sur les AVQ était plus important.

A la différence des troubles cognitifs qui sont d'installation et d'aggravation progressive, dans la MH, les troubles psychiatriques évoluent pour leur propre compte sans cinétique claire. Dans notre étude, les troubles psychiatriques étaient

rapportés dans 67% des cas. Il s’agissait essentiellement d’irritabilité, d’anxiété, de troubles de l’humeur, d’agressivité verbale et parfois de délires. Le syndrome dépressif et les tentatives de suicide étaient absents. Dans les précédents travaux sénégalais, les troubles psychiatriques étaient rapportés dans 33% des cas [11,19]. Dans l’étude malienne, ils intéressaient 50 % des cas [4]. Kim et col en Corée rapportent 28 % de troubles psychiatriques [75]. Ahmed Bouhouche et col rapportait 57 % de troubles psychiatriques et comportementaux dans leur cohorte de 21 patients. Cette publication marocaine décrivait une irritabilité, une apathie mais aussi la dépression.

Concernant les tentatives de suicide, nous avons remarqué qu’elles sont globalement absentes dans les 12 cas rapportés au Sénégal. En 1980, le risque de suicide chez les huntingtoniens sud-africains était 2200 fois plus élevé que dans la population générale. En effet, certains disent que le suicide serait interdit selon leur religion. En effet tous nos patients sont croyants et musulmans. La même remarque a été faite dans la cohorte malienne où le seul décès n’était pas lié au suicide. Cependant nous n’avions pas insisté sur les équivalents suicidaires. Aussi au plan psycho-comportemental, notre étude ne rapporte pas particulièrement de conduites auto ou hétéro-agressives.

Dans notre étude, l’évaluation comportementale UHDRS a montré une déficience légère à modérée. En effet le score variait de 8-26 pour une normale qui tend vers 0 et un extrême de 88 unités. Dans l’étude gambienne, la déficience comportementale était légère avec un score de 27/88 [26].

Concernant le TFC de l’UHDRS qui évaluent les capacités fonctionnelles, le score varie de 0 à 13. Plus ce score est élevé, plus les capacités fonctionnelles dans la vie quotidienne sont préservées. Le patient de Luis Almaguer-Mederos et col en

Gambie était légèrement dysfonctionnel avec un score TFC de 6. Dans notre présente étude, la moyenne du TFC était de 7,3 avec des extrêmes de 4 et 9 unités.

L'insomnie était retrouvée chez la moitié de nos patients. Dans l'étude malienne, c'était 7,14 % d'insomnie soit un patient sur les 14 de la série [4]. Ce trouble du sommeil est souvent décrit dans la littérature.

L'amaigrissement est constamment décrit dans la MH. Il est souvent lié non seulement à l'augmentation de consommation d'énergie par hypercinésie mais aussi à l'hypercatabolisme inhérent à la maladie. Dans notre étude, l'amaigrissement était présent chez 50 % des patients. La perte de poids pouvait dépasser 10 kg en 7 ans d'évolution. L'IMC variait de 15,8 à 34,2 Kg/m<sup>2</sup>. Le patient de Luis Almaguer-Mederos et col était aussi amaigri avec un IMC de 16,3 kg/m<sup>2</sup>.

Au plan dysautonomique, nous avions retrouvé dans notre étude des troubles vésicosphinctériens à type d'incontinence urinaire et fécale chez un patient, une hypersalivation persistante sans fausse route et un épisode de palpitation.

Nous avons remarqué une prise de poids chez 2 de nos patients sous neuroleptiques. Les neuroleptiques impliqués étaient la clozapine, l'halopéridol et la rispéridone. Ce phénomène est connu et pourrait contrebalancer l'amaigrissement très fréquent dans la maladie. Les neuroleptiques doivent cependant être utilisés prudemment et à dose minimale efficace le moins de temps possible afin de limiter les troubles de la marche, la bradykinésie et le syndrome métabolique.

L'imagerie cérébrale est devenue un outil essentiel dans le diagnostic de la maladie de Huntington depuis que les neuropathologistes ont découvert une

atrophie des noyaux caudés, du striatum et du cortex. L'IRM cérébrale est la technique de référence. A défaut de l'IRM, la tomodensitométrie cérébrale peut être réalisée. Dans un cadre de recherche scientifique, le PET-scan au <sup>18</sup>FDG réalisé peut montrer une diminution du métabolisme du glucose striatal et un hypométabolisme frontal [57]. Dans notre étude 83 % des patients ont effectué une imagerie cérébrale. Dans l'étude malienne, seulement 50 % des patients ont bénéficié d'une imagerie cérébrale. La principale technique utilisée chez les maliens était la TDM dans 85,7% des cas [4]. Dans notre étude, la TDM était disponible en première intention dans 50 % des cas ; cependant la principale technique utilisée était l'IRM cérébrale dans 83 % des cas soit chez 5 patients sur six. La principale lésion décrite par Dr Bocoum (Mali) était l'atrophie cortico-sous-corticale et des infarctus cérébraux. Dans notre étude par contre, l'atrophie des noyaux caudés était la principale lésion avec un index bicaudé (IB) augmenté et une fréquence de 67%. L'IB était d'environ 23 % avec des extrêmes de 15% à 30% pour une normale d'environ 10%.

En dehors des lésions radiologiques et neurologiques propres à la MH, notons que nos patients gériatriques (2/6) avaient présenté respectivement une décompensation au cours de l'évolution de la maladie. Pour madame CD, il s'agissait d'hallucinations et de troubles cognitifs probablement en rapport avec sa leucopathie vasculaire. Pour monsieur AD, il s'agissait d'une hydrocéphalie à pression normale prise en charge avec une évolution favorable.

Notons qu'environ 64 % des cas maliens ont été confirmés génétiquement et 36 % n'avaient pas encore reçus les résultats génétiques au moment de la publication universitaire. Dans notre étude, tous les patients ont été testés génétiquement avec des résultats en faveur de la MH. Ainsi, la confirmation de la MH était clinico-radiologique (83 % des cas) et génétique (100 % des cas). Dans notre étude, les

test génétiques ont été réalisés sur la base du liquide salivaire alors que dans l'étude malienne et anciennement le sang était le liquide biologique le plus utilisé.

Tous nos patients ont reçus des neuroleptiques comme recommandés dans la MH. La plupart des études dans la littérature utilisaient des molécules similaires. La tétrabénazine (100%) et l'halopéridol (67%) étaient les molécules les plus utilisées avec une efficacité spectaculaire de la tétrabénazine chez deux de nos patients. En l'occurrence, notre patient le plus jeune avait arrêté l'école au début de sa maladie avec un impact très significatif sur son développement socio-économique. Ce patient est aujourd'hui conducteur de taxi avec une autonomie totale dans ses activités quotidiennes. Rappelons que sa mère était décédé précocement de la maladie avec des traitements traditionnels. Dans l'étude malienne, l'olanzapine était la principale molécule utilisée (65%). La tétrabénazine n'était pas utilisée dans cette étude. Tout comme dans l'étude malienne, deux de nos patients ont reçu une kinésithérapie et une psychothérapie.

Aucun décès n'était noté dans notre étude. L'évolution était globalement bonne et stable. Dans l'étude malienne, un décès était noté des suite d'infarctus cérébraux répétés, d'anémie et d'escarres après 22 ans d'évolution de la maladie.

# **CONCLUSION**

La maladie de Huntington est une affection neurologique dégénérative, génétique, autosomique dominante, causée par une expansion de nucléotides CAG dans le gène de la huntingtine. Elle provoque d'importants troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques évoluant jusqu'à la perte complète d'autonomie puis le décès. La forme juvénile de la maladie est définie par l'apparition des symptômes avant l'âge de 21 ans [3]. Dans la population générale, elle était connue sous le nom de folie acquise ou démence précoce.

Anciennement comprise comme une maladie exclusivement importée en Afrique par des familles d'Europe du Nord, cette hypothèse a été progressivement réfutée grâce aux développements de la génétique, aux cas afro-américains résultant de mutations isolées et aux nombreuses phénocopies de la maladie dont la *Huntington Disease Like 2*, phénocopie la plus fréquente dans le monde et spécifique des sujets d'ascendance africaine.

En 1993, suite aux travaux préliminaires de Jim Gusella et Nancy Wexler, le gène et la mutation responsables sont identifiés. Cette découverte conduit à l'élaboration du test diagnostic de la maladie. En effet, le gène de la maladie IT15 ou Huntingtin a été localisé sur le chromosome 4 en 4p16.3.

Au plan neuropathologique et radiologique, l'atrophie putamino-caudée et l'atrophie corticale prédominant au lobe frontal représentent les principales lésions observées. L'ensemble des mécanismes conduisant à ces pertes neuronales reste incomplètement élucidé. La MH réalise une réduction de l'activité GABAergique inhibitrice exercée par le striatum sur le pallidum. La finalité est une désinhibition excessive du thalamus, des synergies non souhaitées et des hypercinésies (chorée).

Il existe en ASS d'importantes lacunes dans la connaissance sur les maladies neurodégénératives, nécessitant une action urgente, afin de préparer le sous-continent à l'augmentation locale anticipée de ces affections [5]. La MH est responsable de 90 % des chorées chroniques [15]. Elle est décrite sur tous les continents. En Afrique, la prévalence est de 0,02 à 3,56 / 100 000 contre 5 – 7 / 100 000 dans la population caucasienne. En Afrique de l'Ouest, 37 cas ont été rapportés entre 1984 et 2018. Au Sénégal, la prévalence n'est pas connue. Les 6 premiers cas rapportés dans notre pays ont été publiés en 1984 et en 2000 à la clinique neuropsychiatrique du CHNU de Fann [11,19].

Nous rapportons dans notre étude 6 patients ayant une maladie de Huntington. Le sex-ratio était équilibré comme dans la littérature récente. Il y avait une seule forme juvénile. L'ethnie wolof était la plus représentée. Le délai de déclaration clinique était de 6 ans en moyenne avec des extrêmes de 1 an et 14 ans. Dans notre étude, la maladie débutait à 41,6 ans en moyenne avec des extrêmes de 18 et 64 ans. Cette observation était comparable aux données de la littérature. L'histoire familiale était positive chez 83 % des patients. Comme les maliens, nous avons observé une transmission maternelle plus fréquente que dans la littérature. La comorbidité la plus rencontrée était l'HTA. Comme dans la littérature, la maladie débutait généralement par un tableau moteur essentiellement la chorée dans 83 % des cas. La dysfonction motrice globale variait de 32-74/124 au score moteur de l'UHDRS. Cette observation était comparable à celle réalisée au Mali. La chorée, les troubles oculomoteurs, la dysphagie, le syndrome akinéto-rigide et les troubles de la marche étaient les troubles moteurs les plus rencontrés. Pour la première fois, le test du Sénégal était administré aux patients huntingtoniens afin de déterminer l'existence d'une démence en remplacement du test MMSE et du « *cognitive assessment* » de l'UHDRS. Une démence légère à modérée était rapportée chez 66 % des patients. Un des cas de démence était plus probablement lié à une leucopathie vasculaire. Les troubles psychiatriques étaient présents 4 fois

sur 6 mais étaient limités à de l'irritabilité, de l'anxiété, des insomnies, parfois des hallucinations sans conduites auto- ou hétéro-agressives. L'amaigrissement n'était retrouvé que chez 3 de nos patients (50%) moins fréquente que dans la littérature où elle est constante. Nous avons cependant remarqué que la prise de poids sous neuroleptiques chez 33 % des patients pourrait combler la perte de poids liée à la maladie. Au plan dysautonomique, nous décrivons des dysfonctions sphinctériennes à type d'incontinence urinaire et fécale, une hypersalivation persistante et des épisodes de palpitation. L'imagerie cérébrale était le principal outil diagnostic dans notre série. Cinq de nos patients sur les six ont pu en bénéficier. Ceci était supérieur comparé à la série malienne. L'IRM cérébrale était disponible dans 83 % des cas. L'atrophie des noyaux caudés était la principale anomalie avec un index bicaudé entre 15 et 30 %. Sachant que l'atrophie cortico-sous-corticale était la principale lésion rencontrée (21,4 %) dans l'étude malienne, cette lésion venait au second plan dans notre série (67 %). L'évolution était perturbée chez nos 2 patients gériatriques respectivement par une hydrocéphalie à pression normale et des épisodes de délire. Comme préconisé dans la littérature, tous nos patients ont reçu la tétrabénazine avec une évolution très favorable chez 2 d'entre eux. Les médicaments les plus utilisés étaient la tétrabénazine et l'halopéridol tandis que dans l'étude malienne, l'olanzapine était la plus prescrite. Grâce à une collaboration de l'UCL Queen Square Institute of Neurology en Grande-Bretagne, tous nos patients ont effectué les tests génétiques salivaires dont l'analyse était positif en faveur de la MH. Cependant le nombre de répétitions CAG est en cours de vérification.

Notre étude démontre que la maladie de Huntington n'est pas rare en Afrique. Les prochains développements de la neurogénétique au Sénégal pourraient favoriser l'inclusion de plus de cas. Le développement des collaborations locales, régionales et internationales pourrait faciliter le développement du plateau technique en matière de biologie moléculaire et de diagnostic génétique. Le coût

progressivement décroissant des techniques de séquençage avec la possibilité de recherche des panels de gènes pourrait faciliter le diagnostic et la prise en charge de nos patients. Pour déterminer les spécificités locales ou régionales de cette maladie, il nous faudra de plus grandes séries de cas.

Cette maladie pose de sérieux problèmes éthiques. En effet, dans le cadre des tests prédictifs de la maladie, la problématique est de savoir s'il est éthique de fournir aux individus des informations sur leur santé future lorsqu'aucun traitement pour la maladie n'est disponible. Ainsi l'autonomie, la bienfaisance, la non-malfaisance et la justice sont les principes clés. Le droit de ne pas savoir ne doit pas être oublié.

A terme, la mise en place de centres dédiés à la prise en charge de maladies génétiques avec la disponibilité d'équipes pluridisciplinaires pourrait améliorer la qualité de vie et le pronostic de nos patients. La thérapie génique par ARN interférents est en cours d'essai dans certains centre spécialisés et reste le plus grand espoir de guérison dans cette maladie.

Les pays d'Afrique sub-saharienne connaissent une transition épidémiologique plus ou moins rapide avec une espérance de vie accrue. En conséquence, le fardeau des maladies neurodégénératives pourrait augmenter

## Références

- 1- Krause A, Greenberg J. Genetic testing for Huntington's disease in South Africa. SAMJ: South African Medical Journal. South African Medical Association; 2008;98(3):193-4.
- 2- Youssov K. Maladie de Huntington : aspects diagnostiques actuels et applications pratiques. 2017;14.
- 3- Nance MA, Myers RH. Juvenile onset Huntington's disease--clinical and research perspectives. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2001;7(3):153-7.
- 4- Bocoum Abdoulaye. Aspects cliniques et génétiques de la maladie de Huntington dans le service de neurologie du CHU du point G. [Mali]: thèse de doctorat de médecine, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2018.
- 5- Lekoubou A, Echouffo-Tcheugui JB, Kengne AP. Epidemiology of neurodegenerative diseases in sub-Saharan Africa: a systematic review. BMC Public Health. 2014;14(1):653.
- 6- Walker FO. Huntington's disease. The Lancet. 2007;369(9557):218-28.
- 7- Dujardin K, Defebvre L. La Maladie de Huntington. Dans: Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés [En ligne]. Elsevier; 2007 [consulté le 20 janv 2021]. p. 149-65. Disponible: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294080395500083>
- 8- Good J-M, Burgunder J-M, Wider C. Maladie de Huntington: Forum Med Suisse [En ligne]. 2015 [consulté le 20 janv 2021];15(44). Disponible: <https://doi.emh.ch/fms.2015.02458>
- 9- Huntington G. On Chorea. Medical and Surgical Reporter of Philadelphia. 1872.
- 10- Gordon HL. Huntington's Chorea in an East African. 1936;2.
- 11- Stephany F, Mbaye PS, Jacquin-Cotton L, Ndiaye IP. La chorée de Huntington au Sénégal. Bull Soc Méd Afr Noire Lang Fr. Dakar: Université de Dakar, Faculté mixte de médecine et de pharmacie; 1985;29(1):75-83.
- 12- Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, Naylor SL, Anderson MA, Tanzi RE, et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. Nature 1983;306(5940):234-8.
- 13- MacDonald ME, Ambrose CM, Duyao MP, Myers RH, Lin C, Srinidhi L, et al. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell. 1993;72(6):971-83.
- 14- Le gène de la chorée de Huntington la fin d'une longue traque. médecine/sciences. 1993;9(4):488.

- 15- Schneider SA, Walker RH, Bhatia KP. The Huntington's disease-like syndromes: what to consider in patients with a negative Huntington's disease gene test. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(9):517-25.
- 16- Rawlins MD, Wexler NS, Wexler AR, Tabrizi SJ, Douglas I, Evans SJW, et al. The Prevalence of Huntington's Disease. 2016;46:144-53.
- 17- Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2012;27(9):1083-91.
- 18- Scrimgeour EM, Pfumojena JW. Huntington disease in black Zimbabwean families living near the Mozambique border. *American Journal of Medical Genetics*. 1992;44(6):762-6.
- 19- Diouf R. Maladie de Huntington, Etudes clinique et neurogénétique à propos de trois cas colligés à Dakar. [Dakar]: Université Cheikh Anta Diop; 2000.
- 20- Aiyesimoju AB, Osuntokun BO, Bademosi O, Adeuja AO. Hereditary neurodegenerative disorders in Nigerian Africans. *Neurology*. Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology; 1984;34(3):361-2.
- 21- Hayden MR, Berkowics AL, Beighton PH, Yiptong C. Huntington's chorea on the island of Mauritius. 1981;1001-2.
- 22- Scrimgeour EM, Samman Y, Brock DJH. Huntington's disease in a Sudanese family from Khartoum. *Hum Genet*. 1995;96(5):624-5.
- 23- Grunitzky EK, Gnamey DR, Nonon SA, Balogou A. La maladie de Huntington dans une vaste famille au sud du Togo. Dans: *Annales de médecine interne (Paris) [En ligne]*. 1995 [consulté le 20 janv 2021]. p. 581-3. Disponible: <http://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=3030134>
- 24- Kabore J, Ouedraogo A. La maladie de Huntington au Burkina Faso. *Rev neurol*. Paris: Masson; 2000;156(12):1157-8.
- 25- Scrimgeour EM. Huntington's disease in Tanzania. *Journal of Medical Genetics*. BMJ Publishing Group Ltd; 1981;18(3):200-3.
- 26- Almaguer-Mederos LE, Vega Abascal J, Ramos Cabrera A, García Quilez F, Betancourt Álvarez P, Miranda Rosales F, et al. First case with Huntington's disease in The Gambia. *Journal of the Neurological Sciences*. mars 2014;338(1-2):238-40.
- 27- Mahdy HM. Huntington's Disease in Arab Countries. *JHD*. 2015;4(3):205-8.
- 28- Kandil MR, Tohamy SA, Fattah MA, Ahmed HN, Farwiez HM. Prevalence of chorea, dystonia and athetosis in Assiut, Egypt: a clinical and epidemiological study. *Neuroepidemiology*. 1994;13(5):202-10.

- 29- Dessouky L. Clinical and molecular study of huntington disease; 2011 [consulté le 28 juin 2021]. Disponible: [http://main.eulc.edu.eg/eulc\\_v5/Libraries/Thesis/BrowseThesisPages.aspx?fn=PublicDrawThesis&BibID=11140438](http://main.eulc.edu.eg/eulc_v5/Libraries/Thesis/BrowseThesisPages.aspx?fn=PublicDrawThesis&BibID=11140438)
- 30- Scrimgeour EM, Koul RL, Chand PR, Tharakan JK, Frew CA. Juvenile onset Huntington's disease in an Omani child with asymptomatic, at risk parents. *J Med Genet.* 1997;34(8):701.
- 31- Koul RL. Huntington's disease in all (three) siblings and their one parent. *Neurology India.* Medknow Publications; 2007;55(1):78-9.
- 32- Scrimgeour EM, Tahoon SA, Zawawi TH. Huntington's disease in two unrelated Arab kindreds and in an Afghani family resident in Saudi Arabia. *J Med Genet.* 1994;31(10):819-20.
- 33- Stevanin G, Fujigasaki H, Lebre A-S, Camuzat A, Jeannequin C, Dode C, et al. Huntington's disease-like phenotype due to trinucleotide repeat expansions in the TBP and JPH3 genes. *Brain.* 2003;126(Pt 7):1599-603.
- 34- Shoulson I, Young AB. Milestones in Huntington disease. *Movement Disorders.* 2011;26(6):1127-33.
- 35- Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EP. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1985;44(6):559-77.
- 36- Van der Burg JMM, Björkqvist M, Brundin P. Beyond the brain: widespread pathology in Huntington's disease. *Lancet Neurol.* 2009;8(8):765-74.
- 37- Hendricks AE, Latourelle JC, Lunetta KL, Cupples LA, Wheeler V, MacDonald ME, 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). *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2009;149A(7):1375-81.
- 38- Duyao M, Ambrose C, Myers R, Novelletto A, Persichetti F, Frontali M, et al. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat Genet.* 1993;4(4):387-92.
- 39- Myers RH, Goldman D, Bird ED, Sax DS, Merril CR, Schoenfeld M, et al. Maternal transmission in Huntington's disease. *Lancet.* 1983;1(8318):208-10.
- 40- Squitieri F, Gellera C, Cannella M, Mariotti C, Cislaghi G, Rubinsztein DC, et al. Homozygosity for CAG mutation in Huntington disease is associated with a more severe clinical course. *Brain.* 2003;126(4):946-55.
- 41- Du nouveau sur la chorée de Huntington. *médecine/sciences.* 1996;535-7.
- 42- Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *The Lancet Neurology.* 2011;10(1):83-98.

- 43- Manto M-U. Neuroanatomie et sémiologie neurologique: cours, QCM et exercices corrigés. Cachan: Lavoisier : Médecine Sciences; 2015.
- 44- Cambier J, Masson M, Masson C, Dehen H. Neurologie. Elsevier-Masson; 2012.
- 45- Gil JM, Rego AC. Mechanisms of neurodegeneration in Huntington's disease. European Journal of Neuroscience. 2008;27(11):2803-20.
- 46- Cattaneo E, Zuccato C, Tartari M. Normal huntingtin function: an alternative approach to Huntington's disease. Nat Rev Neurosci. 2005;6(12):919-30.
- 47- La neurotoxicité du 3-nitropropionate chez le primate confirme l'hypothèse d'un mécanisme excitotoxique "indirect" dans l'étiologie de la maladie de Huntington. médecine/sciences. 1995;11(10):1489-91.
- 48- Kiechle T, Dedeoglu A, Kubilus J, Kowall NW, Beal MF, Friedlander RM, et al. Cytochrome C and caspase-9 expression in Huntington's disease. Neuromolecular Med. 2002;1(3):183-95.
- 49- Martin E, Betuing S, Pagès C, Cambon K, Auregan G, Deglon N, et al. Mitogen- and stress-activated protein kinase 1-induced neuroprotection in Huntington's disease: role on chromatin remodeling at the PGC-1-alpha promoter. Hum Mol Genet. 2011;20(12):2422-34.
- 50- Hayden MR, Ehrlich R, Parker H, Ferera SJ. Social Perspectives in Huntington's Chorea. S Afr Med J. 1980;58:201-3.
- 51- Kromberg JGR, Wessels T-M. Ethical issues and Huntington's disease. S Afr Med J. 2013;103(12):1023-6.
- 52- McCusker EA, Gunn DG, Epping EA, Loy CT, Radford K, Griffith J, et al. Unawareness of motor phenoconversion in Huntington disease. Neurology. US: Lippincott Williams & Wilkins; 2013;81(13):1141-7.
- 53- Delval A, Krystkowiak P. Locomotion et maladie de Huntington. Revue Neurologique. 2010;166(2):213-20.
- 54- Duan W, Jiang M, Jin J. Metabolism in HD - Still a relevant mechanism? Mov Disord. 2014;29(11):1366-74.
- 55- Anderson KE, Marder KS. An overview of psychiatric symptoms in Huntington's disease. Curr Psychiatry Rep. 2001;3(5):379-88.
- 56- Di Maio L, Squitieri F, Napolitano G, Campanella G, Trofatter JA, Conneally PM. Onset symptoms in 510 patients with Huntington's disease. J Med Genet. 1993;30(4):289-92.
- 57- Feigin A, Leenders KL, Moeller JR, Missimer J, Kuenig G, Spetsieris P, et al. Metabolic network abnormalities in early Huntington's disease: an [(18)F]FDG PET study. J Nucl Med. 2001;42(11):1591-5.

- 58- Huntington Study Group. Unified Huntington's disease rating scale: Reliability and consistency. *Mov Disord*. 1996;11(2):136-42.
- 59- Shoulson I, Fahn S. Huntington disease: clinical care and evaluation. *Neurology*. 1979;29(1):1-3.
- 60- Nicolas G, Devys D, Goldenberg A, Maltête D, Hervé C, Hannequin D, et al. Juvenile Huntington disease in an 18-month-old boy revealed by global developmental delay and reduced cerebellar volume. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(4):815-8.
- 61- Garrel S, Joannard A, Feuerstein C, Serre F. Formes Myocloniques De La Chorée De Huntington. *Revue d'Electroencéphalographie et de Neurophysiologie Clinique*. 1978;8(1):123-8.
- 62- Myers RH, Sax DS, Schoenfeld M, Bird ED, Wolf PA, Vonsattel JP, et al. Late onset of Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. BMJ Publishing Group Ltd; 1985;48(6):530-4.
- 63- Anderson DG, Walker RH, Connor M, Carr J, Margolis RL, Krause A. A Systematic Review of the Huntington Disease-Like 2 Phenotype. *JHD*. 28 mars 2017;6(1):37-46.
- 64- Anderson DG, Ferreira-Correia A, Rodrigues FB, Aziz NA, Carr J, Wild EJ, et al. Comparison of the Huntington's Disease like 2 and Huntington's Disease Clinical Phenotypes. *Mov Disord Clin Pract*. 2019;6(4):302-11.
- 65- Hensman Moss DJ, Poulter M, Beck J, Hehir J, Polke JM, Campbell T, et al. C9orf72 expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. *Neurology*. 2014;82(4):292-9.
- 66- Brunet de Courssou J-B, Ekue W, Nardin C. Neuroacanthocytose et phénocopies de la maladie de Huntington. *Pratique Neurologique - FMC*. 2020;11(1):30-3.
- 67- Wild EJ, Tabrizi SJ. Targets for future clinical trials in Huntington's disease: what's in the pipeline? *Mov Disord*. 2014;29(11):1434-45.
- 68- Stanek LM, Sardi SP, Mastis B, Richards AR, Treleaven CM, Taksir T, 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):461-74.
- 69- Delorme C, Dürr A, Karachi C, Yelnik J, Welter M-L, Grabli D. Stimulation bilatérale du pallidum interne dans la maladie de Huntington : à propos de 3 patients. *Revue Neurologique*. 2015;171:page A112.
- 70- Extraction ADN : les différents procédés pour la réaliser. [En ligne]. France test Paternité. 2021 [consulté le 21 août 2021]. Disponible: <https://www.francepaternite.com/comment-proceder-a-une-extraction-adn/>
- 71- Bouhouche A, Regragui W, Lamghari H, Khaldi K, Birouk N, Lytim S, et al. Clinical and genetic data of Huntington disease in Moroccan patients. *Afr H Sci*. 2015;15(4):1232-8.

- 72- Hayden MR, Beighto P. Huntington's Chorea in the Cape Coloured Community of South Africa. *S Afr Med J*. 1977;52:886-8.
- 73- Hayden MR, Macgregor JM, Saffer DS, Beighton PH. The high frequency of juvenile Huntington's chorea in South Africa. *Journal of Medical Genetics*. BMJ Publishing Group Ltd; 1982;19(2):94-7.
- 74- Joubert J, Botha MC. Huntington disease in South African blacks -a report of 8 cases. *S Afr Med J*. 1988;73:489-94.
- 75- Kim HS, Lyoo CH, Lee PH, Kim SJ, Park MY, Ma H-I, et al. Current Status of Huntington's Disease in Korea: A Nationwide Survey and National Registry Analysis. *J Mov Disord*. 2015;8(1):14-20.
- 76- Masson E. Le test du Sénégal : un instrument valide et fiable pour le dépistage de la démence dans une population de personnes âgées sénégalaises. *EM-Consulte*. 2008;58(S2):94-5.
- 77- Toure K, Coume M, N. Diale NN. Le test du Sénégal : un instrument valide et fiable pour le dépistage de la démence dans une population de personnes âgées sénégalaise. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2008;56(2):94-5.

## ANNEXE

### Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) [58]

#### MOTOR ASSESSMENT

##### OCULAR PURSUIT (horizontal and vertical)

0 = complete (normal)

1 = jerky movement

2 = interrupted pursuits/full range

3 = incomplete range

4 = cannot pursue

##### SACCADE INITIATION (horizontal and vertical)

0 = normal

1 = increased latency only

2 = suppressible blinks or head movements to initiate

3 = unsuppressible head movements

4 = cannot initiate saccades

##### SACCADE VELOCITY (horizontal and vertical) 0 = normal

1 = mild slowing

2 = moderate slowing

3 = severely slow, full range

4 = incomplete range

#### DYSARTHRIA

0 = normal

1 = unclear, no need to repeat

2 = must repeat to be understood 3 = mostly incomprehensible

4 = mute

#### TONGUE PROTRUSION

0 = can hold tongue fully protruded for 10 seconds

1 = cannot keep fully protruded for 10 seconds

2 = cannot keep fully protruded for 5 seconds

3 = cannot fully protrude tongue

4 = cannot protrude tongue beyond lips

#### MAXIMAL DYSTONIA (trunk and extremities)

0 = absent

1 = slight intermittent

2 = mild/common or moderate intermittent

3 = moderate common

4 = marked/prolonged

#### MAXIMAL CHOREA (face, mouth, trunk and extremities)

0 = absent

1 = slight intermittent

2 = mild/common or moderate intermittent

3 = moderate/common

4 = marked/prolonged

#### RETROPAULSION PULL TEST

0 = normal

1 = recovers spontaneously

2 = would fall if not caught

3 = tends to fall spontaneously

4 = cannot stand

#### FINGER TAPS (right and left)

0 = normal) (>5/15 sec.)

1 = mild slowing and or reduction in amplitude (11-14/5 sec.)

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing.

May have occasional arrests in movement (7-10/5 sec.).

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movements ( 3-6/5 sec.)

4 = Can barely perform the task (0-2/5 sec.)

#### PRONATE/SUPINATE-HANDS (right and left)

- 0 = normal
- 1 = mild slowing and/or irregular
- 2 = moderate slowing and irregular
- 3 = severe slowing and irregular
- 4 = cannot perform

LURIA (fist-hand-palm test) 0= 4 in 10 seconds, no cue

- 1 = <4 in 10 seconds, no cue
- 2 = 4 in 10 seconds, with cues
- 3 = <4 in 10 seconds with cues
- 4 = cannot perform

RIGIDITY -ARMS (right and left)

- 0 = absent
- 1 = slight or present only with activation
- 2 = mild to moderate
- 3 = severe, full range of motion
- 4 = severe with limited range

BRADY KINESIA-BODY

- 0 = normal
- 1 = minimally slow (? normal)
- 2 = mildly but clearly slow
- 3 = moderately slow, some hesitation
- 4 = markedly slow, long delays in initiation

TANDEM WALKING

- 0 = normal gait, narrow base
- I = wide base and/or slow
- 2 = wide base and walks with difficulty
- 3 = walks only with assistance
- 4= cannot attempt

## GAIT

0 = normal for 10 steps

1 = 1 to 3 deviations from straight line

2 = >3 deviations

3 = can not complete

4 = can not attempt

## COGNITIVE ASSESSMENT MMS TEST

5 mots de DUBOIS

## BEHAVIORAL ASSESSMENT

Use the following keys to rate both severity and frequency

### Severity

0 = absent

1 = slight, questionable

2 = mild

3 = moderate

4 = severe

### Frequency

0 = almost never

1 = seldom

2 = sometimes

3 = frequently

4 = almost always

- Sad/Mood: feeling sad, sad voice expression, tearfulness, inability to enjoy anything.
  - Low Self-Esteem/Guilt: self-blame, self-deprecation including feelings of being a bad or unworthy person, feelings of failure.
  - Anxiety: worries, anticipation of the worst, fearful anticipation.
- Suicidal Thoughts: feels life not worth living, has suicidal thoughts, active
- suicidal intent, preparation for the act.
  - Disruptive or Aggressive Behavior: threatening behavior, physical violence, verbal outbursts, threatening, foul, or abusive language.

- Irritable Behavior: impatient, demanding, inflexible, driven and impulsive, uncooperative.
- Obsessions: recurrent and persistent ideas, thoughts or images
- Compulsions: repetitive, purposeful, and intentional behaviors. Delusions: Fixed false beliefs, not culturally shared
- Hallucinations: a perception without physical stimulus: Auditory, Visual, Tactile, Gustatory and Olfactory

Does the investigator believe the subject is confused?

Does the investigator believe the subject is demented

Does the investigator believe the subject is depressed?

Does the subject require pharmacotherapy for depression? Yes No

#### **FUNCTIONAL ASSESSMENT Yes or No**

Could subject engage in gainful employment in his/her accustomed work? \_\_\_\_\_ Could subject engage in any kind of gainful employment? \_\_\_\_\_

Could subject engage in any kind of volunteer or non-gainful work? \_\_\_\_\_ Could subject manage his/her finances (monthly) without any help? \_\_\_\_\_ Could subject shop for groceries without help? \_\_\_\_\_

Could subject handle money as a purchaser in a simple cash (store) transaction? Could subject supervise children without help? \_\_\_\_\_

Could subject operate an automobile safely and independently? \_\_\_\_\_

Could subject do his/her own housework without help? \_\_\_\_\_

Could subject do his/her own laundry (wash/dry) without help? \_\_\_\_\_

Could subject prepare his/her own meals without help? \_\_\_\_\_

Could subject use the telephone without help? \_\_\_\_\_

Could subject take his/her own medications without help? \_\_\_\_\_

Could subject feed himself/herself without help? \_\_\_\_\_

Could subject dress himself herself without help? \_\_\_\_\_

Could subject bathe himself / herself without help? \_\_\_\_\_

Could subject use public transportation to get places without help? \_\_\_\_\_ Could subject walk to places in his/her neighborhood without help? \_\_\_\_\_ Could subject walk without falling? \_\_\_\_\_

Could subject walk without help? \_\_\_\_\_

Could subject comb hair without help? \_\_\_\_\_

Could subject transfer between chairs without help? \_\_\_\_\_

Could subject get in and out of bed without help? \_\_\_\_\_

Could subject use toilet commode without help? \_\_\_\_\_

Could subject's care still be provided at home? \_\_\_\_\_

## **INDEPENDENCE SCALE**

Please indicate the most accurate current level of subject's independence (only -0 or -5 selections are acceptable)

100: No special care needed

090: No physical care needed if difficult tasks are avoided

080: Pre-disease level of employment changes or ends; cannot perform household chores to pre-disease level, may need help with finances

070: Self-care maintained for bathing, limited household duties (cooking and use of knives), driving terminates; unable to manage finances

060: Needs minor assistance in dressing, toileting, bathing; food must be cut for patient

050: 24-hour supervision appropriate; assistance required for bathing; eating, toileting

040: Chronic care facility needed; limited self-feeding, liquified diet

030: Patient provides minimal assistance in own feeding, bathing, toileting

020: No speech, must be fed

010: Tube fed, total bed care

## **FUNCTIONAL CAPACITY**

### **OCCUPATION**

0 = unable

1 = marginal work only

2 = reduced capacity for usual job

3 = normal

### **FINANCES**

0 = unable

1 = major assistance

2 = slight assistance

3 = normal

## DOMESTIC CHORES

0 = unable

1 = impaired

2 = normal

## ADL

0 = total care

1 = gross tasks only

2 = minimal impairment

3 = normal

## CARE LEVEL

0 = full time skilled nursing

1 = home or chronic care

2 = home

## Points principaux de l'échelle unifiée d'évaluation de la Maladie de Huntington

### **I. Motricité**

- Oculomotricité (poursuite oculaire, début de saccade, vitesse de saccade)
- Dysarthrie
- Impersistance motrice (protrusion de la langue)
- Bradykinésie (opposition pouce-index, prono-supination, bradykinésie globale)
- Luria
- Rigidité des bras
- Dystonie
- Chorée
- Marche (marche en tandem, rétropulsion)

### **II. Evaluation cognitive**

- Test de fluence verbale littérale
- Symboles
- Test d'interférence de Stroop

### **III. Evaluation comportementale**

- Etat dépressif
- Dévalorisation/culpabilité
- Anxiété
- Pensées suicidaires
- Agressivité, irritabilité
- Obsessions, perséverations idéiques
- Comportement compulsif
- Idées délirantes
- Hallucinations
- Apathie

### **IV, V et VI. Echelles fonctionnelles et de dépendance**

## Test du Sénégal [76,77]

Lors de l'administration du test, s'il n'y a pas de réponse « je ne sais pas », il faut encourager la personne à réfléchir et répondre. L'absence de réponse sera considérée comme une erreur. Donner 01 point pour chaque réponse correcte ou chaque acte correctement exécuté.

→ Je vais vous poser des questions concernant votre mémoire. Beaucoup de personnes âgées se plaignent de perte de mémoire temporaire. Les questions sont parfois difficiles mais aussi faciles. Je vous demande de répondre à ces questions.

<b>Orientation (score 0-8)</b>	oui	non
01- Jour de la semaine	1	0
02- mois de l'année	1	0
03- saison de l'année	1	0
04- heure de la journée	1	0
05- votre âge	1	0
06- nom/prénom de votre mère	1	0
07- votre adresse personnelle	1	0
08- place où nous sommes actuellement	1	0

**NB** : Le jour de la semaine doit être exact. La personne pouvant consulter soit sa montre ou un calendrier s'ils existent mais pas demander à une tierce personne. Pour l'heure, il faudra tolérer une marge d'erreur de 2h comme écart mais aussi les correspondances d'horaire avec les références. Pour l'âge, il faut au besoin vérifier avec l'accompagnant. Pour le nom de la mère et l'adresse, il faut vérifier avec l'accompagnant.

## Apprentissage (score 0-6)

→ Je vais vous donner 6 mots. Je vous demande s'il vous plaît de les répéter après moi.

- M1 Voiture 1 0
- M2 Âne 1 0
- M3 Cuiller 1 0
- M4 Arachide 1 0
- M5 Avion 1 0
- M6 Mangue 1 0

## Attention/calcul (score 0-2)

AC1- Énumérer les jours de la semaine en sens inverse en commençant par dimanche puis samedi.

AC2- Un kilo de riz coûte 200 FCFA. Vous donnez à votre fille 1000 FCFA. Combien de kilo de riz peut-elle acheter avec cette somme ?

### **Rappel immédiat (01 minutes après) (score 0-6)**

→ Pourriez-vous s'il vous plait me rappeler les six mots que je vous avais donnés au début de notre entretien ? Essayer de les retenir parce que je vous demanderai de les répéter plus tard (dans 5 minutes).

- |                |   |   |
|----------------|---|---|
| ○ M7 Voiture   | 1 | 0 |
| ○ M8 Âne       | 1 | 0 |
| ○ M9 Cuiller   | 1 | 0 |
| ○ M10 Arachide | 1 | 0 |
| ○ M11 Avion    | 1 | 0 |
| ○ M12 Mangue   | 1 | 0 |

### **Histoire courte (score 0-6)**

→ Je vais vous lire une histoire courte. Vous devriez prêter beaucoup d'attention parce que je vais la lire une fois seulement. Quand j'aurai terminé, j'attendrai quelques instants et après je vous demanderai de me raconter tout ce dont vous vous souviendrez de cette histoire.

*« Trois enfants étaient seuls dans une maison. Brutalement, le feu s'est installé dans la maison. Leur père a réussi à rentrer par la fenêtre arrière et les sortir du feu. A part quelques petites blessures, les enfants se sentent très bien. »*

<b>Idées dans les réponses</b>	<b>Présentes</b>	<b>Absentes</b>
○ M13 Trois enfants dans une maison	1	0
○ M14 La maison a brûlé	1	0
○ M15 Leur père a réussi à entrer	1	0
○ M16 Les enfants sont sauvés	1	0
○ M17 Ils ont de petites blessures	1	0
○ M18 Ils vont bien	1	0

**NB :** Donner 2 minutes à la personne pour se rappeler de l'histoire.

### **Rappel différé (05 minutes après) (score 0-6)**

→ Pourriez-vous me rappeler les six mots que je vous ai donnés il y a peu de temps ?

- |                |   |   |
|----------------|---|---|
| ○ M19 Voiture  | 1 | 0 |
| ○ M20 Âne      | 1 | 0 |
| ○ M21 Cuillère | 1 | 0 |
| ○ M22 Arachide | 1 | 0 |
| ○ M23 Avion    | 1 | 0 |

- M24 Mangue 1 0

#### **Fonctions exécutives / praxie (score 0-3)**

→ Je vais vous demander s'il vous plaît de suivre les instructions suivantes et de les exécuter comme je vais vous dire.

- P1- Prendre le papier avec la main droite 1 0
- P2- Le plier en deux avec les deux mains 1 0
- P3- Me le remettre avec la main gauche 1 0

#### **Langage (score 0-2)**

→ Je vais vous montrer les objets suivants et vous demander s'il vous plaît de les nommer.

- L1- Montre 1 0
- L2- Bracelet 1 0

**Total:** \_\_\_\_\_ /39 points

**NB :** A la fin du test, faire le total des points obtenus, remercier la personne âgée et son accompagnant d'avoir contribué à cette recherche et lui donner son résultat.

*Tableau récapitulatif du Human Pedigree Nomenclature  
utilisé en Généalogie Médicale*

									Enfant adopté
Symboles par individus									
Décédés									
Proband									
Consultant									
Collatéraux/ descendants connus									
Collatéraux/ descendants inconnus									
Union									
Divorce									
Union consanguine									
Descendance									
Sans descendance									
Infertilité									
Donneur de sperm									
Donneuse d'ovule									
Fratrie									
Porteur									
Multiples affections									
Non-porteur									
Porteur sain / autosomique récessive lié à X									
Statut inconnu									
Porteur autosomique dominant									

# **MALADIE DE HUNTINGTON AU SERVICE DE NEUROLOGIE DU CENTRE HOSPITALIER NATIONAL DE PIKINE : Étude préliminaire à propos de 6 observations sénégalaises**

## **RESUME**

La maladie de Huntington est une maladie neurodégénérative, génétique, autosomique dominante, causée par une expansion de triplets CAG dans le gène de la huntingtine. Elle provoque d'importants troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques évoluant jusqu'à la perte complète d'autonomie puis le décès au bout de 10 – 30 ans d'évolution. La forme juvénile est définie par l'apparition des symptômes avant l'âge de 21 ans et est liée à une transmission paternelle. L'atrophie putamino-caudée et l'atrophie corticale prédominant au lobe frontal sont les principales lésions neuroradiologiques. Les mécanismes conduisant à ces pertes neuronales sont incomplètement élucidé. Le phénotype de la maladie n'apparaît qu'au-delà de 35 triplets CAG. Les formes sporadiques ne sont pas exceptionnelles et sont parfois le fait de néomutations. Au Sénégal, la prévalence n'est pas connue. Les 6 premiers cas rapportés ont été publiés en 1984 et en 2000.

Nous rapportons 6 patients huntingtoniens. Le sex-ratio était équilibré. Il y avait 5 formes adultes et une forme juvénile. L'âge moyen à l'inclusion était de 47,6 ans avec des extrêmes de 25 et 74 ans. Le délai moyen de déclaration clinique était de 6 ans avec des extrêmes de 1 et 14 ans. L'histoire familiale était positive chez 83% des patients. La comorbidité la plus rencontrée était l'HTA. Cinq cas sur 6 débutait dans un tableau moteur choréique. Cette chorée pouvait intéresser la tête, le tronc et les membres. La dysfonction motrice variait de 32-74/124 au score moteur UHDRS. La chorée, les troubles oculomoteurs, la dysphagie, le syndrome akinéto-rigide et les troubles de la marche étaient les principaux troubles moteurs. Une démence légère à modérée était rapportée dans 67 % des cas. Un des cas de démence était lié à une leucopathie vasculaire. Les troubles psychiatriques, présents 4 fois sur 6 étaient faits d'irritabilité, anxiété, insomnie, parfois hallucinations. L'amaigrissement était moins fréquente (50%). La prise de poids sous neuroleptiques pouvait compenser la perte pondérale. Des troubles sphinctériens (incontinence urinaire et fécale), l'hypersalivation et les palpitations étaient les principales dysautonomies. L'IRM cérébrale était le principal outil diagnostic dans 83 % des cas. L'atrophie des noyaux caudés était la principale anomalie. L'atrophie cortico-sous-corticale venait au second plan (67 %). La tétrabénazine et l'halopéridol étaient les principales drogues administrées. L'évolution était perturbée chez nos 2 patients gériatriques respectivement par une hydrocéphalie à pression normale et des épisodes de délire. L'analyse génétique confirmait la maladie chez tous nos patients.

Notre étude préliminaire montre que la maladie de Huntington n'est pas si rare au Sénégal.

**Mots clés :** Maladie de Huntington, Sénégal, Afrique