

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNEE 1996



THESE N° 64 / 1

**MALADIE DE HUNTINGTON ET DEMENCE :
ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES**

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE



présentée et soutenue publiquement le 29 Octobre 1996

par

David FONTANIER

né le 3 Novembre 1964 à Clermont-Ferrand (Puy-de Dôme).

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur LEGER..... PRESIDENT
Monsieur le Professeur DUMAS..... JUGE
Monsieur le Professeur GAROUX..... JUGE
Monsieur le Professeur HUGON..... JUGE
Monsieur le Docteur CLEMENT..... MEMBRE INVITE
Monsieur le Docteur LOMBERTIE..... MEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNEE 1996

THESE N° 164 / 1

**MALADIE DE HUNTINGTON ET DEMENCE :
ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES**

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 29 Octobre 1996

par

David FONTANIER

né le 3 Novembre 1964 à Clermont-Ferrand (Puy-de Dôme).

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur LEGER..... PRESIDENT
Monsieur le Professeur DUMAS..... JUGE
Monsieur le Professeur GAROUX..... JUGE
Monsieur le Professeur HUGON..... JUGE
Monsieur le Docteur CLEMENT..... MEMBRE INVITE
Monsieur le Docteur LOMBERTIE..... MEMBRE INVITE



UNIVERSITE DE LIMOGES**FACULTE DE MEDECINE****DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE

ASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
AUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
EGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
EROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
OZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE
ELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
ENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
ERLE Louis	PHARMACOLOGIE
OREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
LOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
ATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
UTREQUIN Gérard	ANATOMIE
ECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
ERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
LLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
VA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
RALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
AVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
IGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
OUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
AUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
AUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
ABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
REVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
UBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
ALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
ALLEIX Denis	ANATOMIE
ANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
IDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BOULIN Jean-Louis 3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

DOMMARET Maryse

C.S = Chef de Service

Je dédie cette thèse

A Anna et à Théo, pour toute la joie que vous m'apportez. Vous représentez le bonheur au quotidien.

A Sylvaine, pour tout l'amour que je te porte. Ta présence à mes côtés me sera toujours indispensable.

A mes parents, qui m'ont toujours aidé par leur présence et leur réconfort en toutes circonstances. Trouvez ici un témoignage de mon amour.

A ma grand-mère, pour toute l'affection qu'elle m'a donnée.

A toute ma famille, qu'elle soit assurée de mon attachement.

A mes beaux parents ainsi qu'à leur famille, que ce travail soit un témoignage de ma reconnaissance pour toute l'affection qu'ils me donnent.

A la mémoire de mes grands-parents.

A mes amis avec qui j'ai travaillé durant mes études et mon internat.

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur Léger,

Professeur des Universités de Psychiatrie d'Adultes,

Psychiatre des Hôpitaux,

Chef de Service.

Vous nous avez guidé dans la découverte de la psychiatrie. Nous avons pu bénéficier de la qualité de vos enseignements, de l'ampleur de vos connaissances et de votre bienveillante compréhension. Vous nous avez donné le goût d'apprendre et d'entreprendre. Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Trouvez ici un témoignage de toute notre gratitude et notre profond respect.

A nos juges,

Monsieur le Professeur Dumas,

Professeur des Universités de Neurologie,
Médecin des Hôpitaux,
Chef de Service.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez accordé en acceptant de juger
cette thèse.

Soyez assuré de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Garoux,

Professeur des Universités de Psychiatrie d'enfants,
Psychiatre des Hôpitaux,
Chef de Service.

Nous avons pu bénéficier de l'étendue de vos connaissances au cours de notre semestre
d'internat effectué sous votre direction.

Nous avons pu apprécier votre humanisme et l'ampleur de vos connaissances.

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Trouvez ici le témoignage de notre
profond respect.

Monsieur le Professeur Hugon,

Professeur des Universités d'histologie, embryologie et cytogénétique.

Nous avons pu apprécier la richesse de vos enseignements et votre disponibilité.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de tout notre respect.

A notre directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Clément,

Psychiatre d'adulte,
Praticien Hospitalier.

Votre aide précieuse a permis la réalisation de ce travail.

J'ai pu apprécier votre rigueur, votre patience, votre disponibilité, ainsi que l'étendue de vos connaissances, en particulier lorsque nous avons travaillé ensemble dans l'unité de soins que vous dirigez.

Je vous remercie de m'avoir guidé et encouragé jusqu'à ce jour.

Trouvez ici toute la reconnaissance que je vous porte.

A Monsieur le docteur Lombertie,

**Psychiatre d'adulte,
Praticien Hospitalier.**

J'ai pu apprécier vos qualités humaines et la richesse de votre enseignement pendant mon
travail dans votre unité de soins.

Je vous dois le sens clinique et thérapeutique de la pratique psychiatrique.

Trouvez ici l'assurance de toute ma reconnaissance.

A monsieur le docteur Therme,

Psychiatre d'adulte,
Praticien Hospitalier.

Je te remercie de ta gentillesse et de ta disponibilité.

Pendant mon travail à tes côtés tu a toujours été présent pour me guider et
m'accompagner.

Trouve ici l'assurance de toute ma reconnaissance et de toute mon amitié.

A Mademoiselle Nathalie Mory,

Psychologue

Je te remercie pour l'aide que tu a bien voulu m'apporter, pour ta disponibilité et ta
gentillesse.

Sois assurée de toute ma reconnaissance.

-

Aux malades et à leurs familles.

PLAN

INTRODUCTION

I^{ère} PARTIE : ETUDE GENERALE DE LA MALADIE DE HUNTINGTON:

I- DEFINITION

II- HISTORIQUE

III- GENETIQUE

IV- HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE :

A- NOTIONS EPIDEMIOLOGIQUES

B- SEX-RATIO

C- AGE D'INSTALLATION

D- LA DUREE DE LA MALADIE

E- AGE ET CAUSE DU DECES :

1- L'AGE DU DECES

2- LES CAUSES DU DECES

V- ETUDE CLINIQUE DE LA FORME COMMUNE :

A- LE DEBUT DE LA MALADIE :

1- LES SIGNES MOTEURS INITIAUX :

a- Les mouvements choréiques

b- la dysadiadococinésie

c- Des anomalies oculomotrices

2- LES TROUBLES PSYCHIQUES ET COMPORTEMENTAUX

- a- Les troubles du caractère
- b- les états dépressifs
- c- Les manifestations psychotiques

B- LA PERIODE D'ETAT :

1- LES ASPECTS NEUROLOGIQUES DE LA MALADIE :

- a- Le mouvement choréique
- b- Les mouvements dystoniques
- c- La rigidité
- d- La bradykinésie et l'akinésie
- e- Les données de l'examen neurologique

2- LES ASPECTS PSYCHIATRIQUES DE LA MALADIE :

- a- L'affaiblissement intellectuel
- b- Les troubles du caractère et du comportement
- c- Les manifestations dépressives et suicidaires
- d- Les troubles psychotiques

3- LES SIGNES CLINIQUES ASSOCIES :

- a- La boulimie
- b- La cachexie
- c- Des troubles neuro-végétatifs

C- EVOLUTION

VI- LES AUTRES FORMES CLINIQUES DE LA MALADIE :

A- LES FORMES SYMPTOMATIQUES :

1- LES FORMES RIGIDES :

- a- Les formes avec signes de la série parkinsonienne

b- Les autres formes

c- Caractéristiques communes des formes rigides

2- LES FORMES PSYCHIATRIQUES PURES :

3- LES FORMES EXTENSIVES

B- LES FORMES SELON L'AGE :

1- LES FORMES DE L'ENFANT :

a- Les formes infantiles

b- Les formes juvéniles

2- LES FORMES TARDIVES

VII- ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

A- RAPPEL ANATOMIQUE :

1- LES NOYAUX DU STRIATUM

2- LES NOYAUX DU PALEOSTRIATUM

B- ETUDE MACROSCOPIQUE

C- ETUDE MICROSCOPIQUE :

1- LE NEOSTRIATUM

2- CORTEX ET SUBSTANCE BLANCHE

3- LES AUTRES MODIFICATIONS

D- LES APPORTS DE LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

E- LES CAS PARTICULIERS :

1- LES FORMES RIGIDES

2- LES FORMES INFANTILES

F- EVOLUTION DES LESIONS AU COURS DE LA MALADIE

VIII- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE HUNTINGTON:

A- RAPPELS DE PHYSIOLOGIE NEUROLOGIQUE :

1- LES ROLES DU SYSTEME STRIO-PALLIDAL DANS

L'ELABORATION DU MOUVEMENT

2- NEUROCHIMIE SIMPLIFIEE DU STRIATUM

B- PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES NEUROLOGIQUES DE LA

MALADIE DE HUNTINGTON :

1- L'HYPOTHESE METABOLIQUE

2- L'HYPOTHESE DE L'EXCITOTOXICITE

C- PSYCHOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE HUNTINGTON

IX- LES EXAMENS PARACLINIQUES :

A- LES TECHNIQUES NEUROPHYSIOLOGIQUES :

1- L'ELECTROENCEPHALOGRAMME

2- LES ETUDES ELECTROMYOGRAPHIQUES

3- LES ENREGISTREMENTS ELECTRO-OCULOGRAPHIQUES

4- LES POTENTIELS EVOQUES VISUELS

B- LES ETUDES PSYCHOPHYSIOLOGIQUES :

1- LES TESTS D'INTELLIGENCE

2- LES TESTS DE PERSONNALITE

C- LES EXAMENS BIOLOGIQUES

D- L'IMAGERIE MORPHOLOGIQUE :

- 1- L'ENCEPHALOGRAPHIE GAZEUSE
- 2- LA TOMODENSITOMETRIE
- 3- L'IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE

X- DIAGNOSTIC :

A- LE DIAGNOSTIC POSITIF :

B- LES DIAGNOSTIQUES DIFFERENTIELS :

1- LES FORMES CHOREIQUES :

- a- Les chorées à transmission mendélienne
- b- Les chorées acquises

2- LES FORMES HYPERTONIQUES AVEC OU SANS

MOUVEMENTS ANORMAUX :

- a- Le syndrome parkinsonien post-encéphalitique
- b- La maladie de Wilson
- c- La dystonie de torsion
- d- Les atrophies pallidales et pallido-luysiennes progressives
- e- les dégénérescences nigro-striées

3- LES FORMES PSYCHIATRIQUES

XI- LA PRISE EN CHARGE DU MALADE ET DE SA FAMILLE :

A- LE TRAITEMENT :

1- L'ACHIMIOThERAPIE :

- a- Le traitement des manifestations neurologiques
- b- Le traitement des manifestations psychiatriques
- c- La recherche pharmacologique

2- LES GREFFES NEURONALES :

3- LE TRAITEMENT CHIRURGICAL

B- SUIVI DU MALADE ET SOUTIEN FAMILIAL :

1- LE SOUTIEN DU PATIENT

2- ECOUTER, SOUTENIR ET INFORMER LA FAMILLE :

a- Ecouter la famille qui fait part de ses difficultés

b- Soutenir et informer

C- PRISE EN CHARGE DU DIAGNOSTIC PREDICTIF

1- REGLES ETHIQUES LIEES A LA PRATIQUE DU
DIAGNOSTIC PREDICTIF

2- A QUI S'ADRESSE LE TEST ?

3- DEROULEMENT PRATIQUE DU TEST :

a- La phase de pré-test

b- La phase de prélèvement et d'analyse

c- La phase de post-test

4- LE TEST PRENATAL

5- RESULTATS DE L'EXPERIENCE DE CENTRES
PRATIQUANT LE TEST PREDICTIF

II^{EME} PARTIE : LA PLACE DE LA MALADIE DE HUNTINGTON PARMI LES DEMENCES.

I- HISTORIQUE : EVOLUTION DU CONCEPT DE DEMENCE DE
L'ANTIQUITE AU DSM IV :

A- LE MOT DE DEMENCE :

1- LA DEMENCE DANS LA LANGUE COURANTE

2- LA DEMENCE AU SENS JURIDIQUE

3- LA DEMENCE DANS LE VOCABULAIRE PSYCHIATRIQUE

B- HISTOIRE DE LA DEMENCE DANS LA PSYCHIATRIE MODERNE :

1- L'EPOQUE DE L'ALIENATION MENTALE :

- a- La démence dans l'oeuvre de Pinel
- b- La démence dans l'oeuvre d'Esquirol

2- L'EPOQUE DES MALADIES MENTALES :

- a- Les démences vésaniques
- b- La démence précoce
- c- La démence comme syndrome

C- LES DEFINITIONS ACTUELLES DE LA DEMENCE :

1- LA DEMENCE AU SENS DE L'OMS :

- a- La définition de la démence
- b- Les directives pour le diagnostic

2- LA DEMENCE AU SENS DE L'"AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION" :

- a- Les caractéristiques diagnostiques
- b- Les caractéristiques et troubles associés

3- ESSAI DE SYNTHESE DE CES DIFFERENTES SERIES DE CRITERES

- a- Les points communs
- b- Les différences entre la CIM 10 et le DSM IV

4- QUELLE PLACE OCCUPE LA MALADIE DE HUNTINGTON PARMI CES DEFINITIONS ?

II- LA CLASSIFICATION DES DEMENCES :

A- LA CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE

1- LES CRITERES DE CLASSIFICATION DU DSM :

- a- Les éditions DSM III et DSM IIIR :
- b- Le DSM IV

2- LES CRITERES DE CLASSIFICATION DE LA CIM 10

B- LA CLASSIFICATION TOPOGRAPHIQUE :

1- LES SYNDROMES DEMENTIELS CORTICAUX :

a- Le syndrome temporo-pariétal de type maladie d'Alzheimer

b- Le syndrome démentiel fronto-temporal

2- LES SYNDROMES DEMENTIELS SOUS-CORTICAUX

a- Individualisation d'une unité clinique

b- Individualisation d'une unité physiopathologique

c- Les limites du concept de démence sous-corticale

III- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DEMENCE DANS LA MALADIE DE HUNTINGTON :

A- L'IMAGERIE MORPHOLOGIQUE ET FONCTIONNELLE

B- LA NEUROCHIMIE

C- LES ETUDES NEUROPSYCHOLOGIQUES :

1- LES ETUDES ANGLO-SAXONNES :

a- Utilisation des tests globaux

b- Utilisation d'épreuves spécifiques

2- LES ETUDES PSYCHOMETRIQUES EN FRANCE

CONCLUSION

REFERENCES

INTRODUCTION

La maladie de Huntington est une affection héréditaire atteignant le système nerveux central, décrite depuis la fin du XVI^{ème} siècle, mais la description la plus exhaustive est due à un médecin Américain qui lui donne son nom en 1872 : la chorée héréditaire devient la chorée de Huntington (Delwaide et al, 1979). Le terme de chorée va dominer les connaissances de la maladie jusqu'à ces dernières années, où, Harper en 1991, remplace le terme de chorée par celui de maladie. La chorée, bien qu'étant l'aspect le plus spectaculaire de la maladie, n'en est pas le plus invalidant, par rapport aux troubles psychiatriques et intellectuels (Petit et Pasquier, 1994). Ces derniers ont fait l'objet de nombreux travaux depuis une vingtaine d'années (Plas, 1991).

La première partie de ce travail a pour but de décrire les connaissances actuelles sur l'affection, fixant le cadre dans lequel évolue un aspect particulier et controversé de celle-ci : la démence de la maladie de Huntington.

La deuxième partie aborde la question de l'opportunité de placer l'évolution de la maladie parmi les démences, après en avoir rappelé le concept actuel et les différentes classifications.

IERE PARTIE : ETUDE
GENERALE DE LA MALADIE DE
HUNTINGTON

I- DEFINITION :

La maladie de Huntington est une affection neuro-dégénérative du système nerveux central touchant préférentiellement le néostriatum (noyau caudé et putamen), héréditaire à transmission autosomique dominante, à début tardif, souvent après la période de procréation, et caractérisée cliniquement par l'apparition progressive de troubles cognitifs d'un type particulier, de perturbations du comportement et de troubles du mouvement, habituellement mouvement involontaire choréique, entraînant le décès après 10 à 20 ans d'évolution dans la forme la plus commune. Quelques précisions méritent d'être apportées à cette définition :

– La dénomination classique "Chorée de Huntington", encore utilisée comme titre de la monographie de Hayden en 1981, a été remplacée par celle de maladie de Huntington, titre du livre de Harper en 1991, car, la chorée qui a donné son nom à la maladie, en est l'aspect le plus spectaculaire mais pas le plus invalidant, par rapport à d'autres difficultés motrices mais surtout intellectuelles qui sont responsables de la baisse des capacités fonctionnelles du malade (Petit et Pasquier, 1994).

– La maladie de Huntington fait partie des maladies dégénératives du système nerveux dont nous rappelons ici les critères qui les caractérisent :

- critères neuropathologiques : la dégénérescence neuro-axonale trans-synaptique provoque la disparition du corps cellulaire, la démyélinisation de l'axone qui peut avoir une expression macroscopique sous la forme d'une réduction de taille des structures grises et une pâleur myélinique caractéristique de la substance blanche. Ceci s'accompagne constamment d'une réaction gliale, astrocytaire. La nature abiotrophique (processus dégénératif primaire sans cause reconnue) des lésions est confirmée par

l'absence d'altérations spécifiques de nature vasculaire, infectieuse, inflammatoire, dysmétabolique ou toxique.

- critères étiopathogéniques : pour les maladies touchant les sujets jeunes (enfance, adolescence, premières décennies de l'âge adulte), il s'agit habituellement de formes familiales dont le mode de transmission génétique est habituellement dominant. Pour celles touchant les sujets plus âgés, les cas sont le plus souvent sporadiques et le mode de transmission moins claire.

- critères cliniques : l'installation et le développement des signes cliniques se fait progressivement, souvent de façon insidieuse. L'évolution inexorable se fait le plus souvent par paliers, alternant périodes de stabilisation et d'aggravation.

La liste des maladies neuro-dégénératives est sujette à réduction au fur et à mesure de l'avancée des recherches sur l'étiologie de celles-ci. Il est probable que la maladie de Huntington échappe un jour à ce cadre nosographique comme l'ont fait par exemple la dégénérescence hépatolenticulaire et la maladie de Refsum, rejoignant le groupe des thésaurismoses (Khalil, 1982).

II- HISTORIQUE :

La chorée héréditaire est une affection qui existe sans aucun doute depuis des siècles. Des recherches minutieuses n'ont cependant pas permis de retracer l'affection plus loin que l'extrême fin du XVI^{ème} siècle. La première description médicale qui reprend les traits essentiels semble pouvoir être attribuée à Watters aux Etats-Unis en 1841. Lund, en 1860 en Norvège, a été le premier à décrire la maladie à l'aide de deux arbres généalogiques de familles de malades choréiques, sur trois et quatre générations. C'est Huntington, qui en 1872, à la suite d'un mémoire qui a bénéficié des observations de son père et de son grand-père eux-mêmes médecins, a présenté une description détaillée et complète de la chorée héréditaire : il a mis en évidence l'association de mouvements anormaux et de démence progressive avec tendances au suicide, la survenue à l'âge adulte et le mode de transmission autosomique dominant. Depuis, la maladie porte son nom (Delwaide et al, 1979). La première description française est due à Landouzy en 1873, puis suivent les descriptions de Bourneville en 1874 et de Charcot en 1877. Il faut attendre le début du siècle (Anglade en 1906, Jelgersma en 1908) pour que soient décrits les corrélations anatomo-cliniques de la maladie (Khalil, 1982).

Au fil des ans, les particularités des formes de l'enfant ont été reconnues d'abord par Bielchowsky (1922), puis par Bittenbender et Quadfasel (1962) et en France par Tridon et al (1964), et Brion et Comoy (1965). Elles se distinguent sur les plans cliniques et anatomopathologiques et seront présentées séparément (Delwaide et al, 1979).

En 1969, au Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française à Bruxelles, Petit a présenté un rapport sur la maladie de Huntington qui fera date dans les travaux français, inspirant un travail effectué dans notre région sur l'étude statistique et clinique de la maladie (Léger et al, 1974).

Depuis les années 70, les connaissances sur cette affection ont énormément évoluées, intéressant les aspects neuro-psychiatriques (concept de démence sous corticale : Mac Hugh et Folstein en 1975), morphologiques (apports de la scannographie cérébrale), neuropathologiques ou encore neuropharmacologiques (Petit et pasquier, 1994).

Mais les progrès les plus importants concernent la génétique moléculaire : en 1983, Gusella et al à Boston localisent le gène de la maladie au niveau du chromosome 4. Après dix années d'efforts effectuées par le groupe de recherche collaboratif sur la maladie de Huntington, en 1993, l'anomalie génique est découverte, permettant pour la première fois dans l'histoire des maladies neurologiques à révélation tardive, la possibilité d'un diagnostic prédictif et prénatal.

III- GENETIQUE :

Dans la compréhension actuelle de l'affection, trois étapes successives peuvent être distinguées :

– Le caractère héréditaire a été établi dès les premières publications cliniques. L'affection est transmise sur le mode autosomique dominant, statistiquement 50% des enfants des hétérozygotes pour le gène de la maladie héritent du gène et donc de la maladie, le sex-ratio chez l'adulte est de 1. La pénétrance du gène est complète, ce qui signifie que tous les porteurs du gène développent les symptômes de la maladie. L'étude des arbres généalogiques indique que les formes juvéniles sont surtout transmises par le père tandis que les formes tardives proviendraient essentiellement de la mère. On a cru que l'affection avait tendance à se manifester de plus en plus tôt dans les générations successives des familles atteintes (précession). Des études bien documentées ont cependant montré que les exemples rapportés représentaient une distribution liée au hasard et que la précession n'était pas une caractéristique régulière ni obligatoire de la maladie.

– En 1983, en utilisant la technique de liaison avec un marqueur ADN polymorphe ("linkage analysis with polymorphic DNA markers"), l'équipe de Gusella a pu localiser le gène sur le bras court du chromosome 4, plus précisément en 4p16, et il a été observé que tous les cas de maladie de Huntington relèvent d'un défaut de la même partie du chromosome 4. Les techniques de "linkage" ne permettent pas de déterminer le statut du gène sans référence à la famille et nécessitent des échantillons d'ADN provenant de divers membres d'une famille pour définir la probabilité qu'a un sujet d'être porteur du gène.

– En 1993, après dix années de recherche fournies par plusieurs équipes, le gène a été identifié. Le chromosome, dans la localisation 4p16.3, contient normalement de onze à trente quatre répétitions de trinuécléotides - cytosine, adénine et guanine ou CAG - qui sont transmises de façon stable selon le mode mendélien. Dans la maladie de Huntington, le nombre de répétitions de ces trinuécléotides est plus élevé, de quarante deux à quatre vingt six unités. De plus, la longueur de cette séquence de répétitions est instable et se modifie dans les transmissions méiotiques. La même mutation est retrouvée dans tous les cas prouvés de maladie de Huntington quels que soient le groupe ethnique et la race. La région du chromosome où se situent les répétitions de nucléotides a pu être plus exactement précisée dans un gène de cent quatre vingt kilobases situé dans IT 15 (signifiant "interesting transcript 15"). Les répétitions se développent cinquante et une bases en aval d'un initiateur méthionine. Il s'agit d'une originalité qui ne permet pas d'inférer la fonction normale de ce gène par comparaison avec d'autres exemples. Actuellement, l'impact immédiat de la découverte du gène est de pouvoir poser un diagnostic sur la base de l'ADN d'un seul sujet et donc de disposer d'un test diagnostique. On estime qu'un nombre de CAG inférieur à trente exclut le diagnostic de maladie de Huntington et qu'un nombre supérieur à quarante indique le gène de la chorée. La zone intermédiaire, entre trente quatre et quarante deux, doit être interprétée pour le moment avec circonspection. Les mécanismes par lesquels l'anomalie du gène conduit à la mort cellulaire de neurones spécifiques ne sont pas encore compris. On sait par contre, d'après les travaux de Wexler et al (1987), que les homozygotes pour le gène de la maladie ne sont pas plus affectés cliniquement que les hétérozygotes.

IV- HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE :

Nous regroupons dans ce chapitre un certain nombre de données fixant le cadre dans lequel évolue cette affection :

A- NOTIONS EPIDEMIOLOGIQUES :

Des cas de maladie de Huntington ont été publiés dans toutes les parties du monde et il ne semble pas y avoir de preuves de spécificités ethniques, raciales ou géographiques, par contre, la prévalence varie beaucoup d'une région du globe à une autre; ainsi dans les pays européens et pour les populations "nouvelles" d'origine européenne (Amérique du nord et du sud, Australie) la prévalence se situe entre 4 et 8/100000 habitants (Harper, 1982). En France, 2 études épidémiologiques ont trouvé une prévalence autour de 7/100000 habitants (Petit, 1969; Léger et al, 1974). Par contre, au Japon et dans les autres pays asiatiques le taux de prévalence est très bas, entre 0,1 et 0,45/100000 habitants soit le 1/10^{ème} de la prévalence européenne, ce qui semble être également le cas en Afrique et pour la population noire Américaine.

Une étude de prévalence sur l'ensemble des maladies neurologiques héréditaires a été effectuée en Galles du Sud par Mac Millian et Harper en 1991. La maladie de Huntington avec une prévalence de 8,4/100000 habitants s'y situe au 4^{ème} rang après la neurofibromatose de type 1, la maladie de Charcot-Marie-Tooth et la myopathie de Duchenne (Harper, 1982).

B- SEX-RATIO :

Théoriquement il est de 1 puisqu'il s'agit d'une maladie autosomique mais plusieurs études ont montré une légère prédominance des cas féminins (Petit, 1969; Léger et al, 1974) dont la seule explication semble être la plus grande mobilité géographique des malades Huntingtoniens masculins.

C- AGE D'INSTALLATION :

Il existe globalement quatre périodes de survenue de la maladie de Huntington :

- début avant l'âge de 10 ans pour les formes infantiles
- début entre 10 et 20 ans pour les formes juvéniles
- début entre 30 et 50 ans pour la forme commune de l'adulte
- début après 60 ans pour les formes tardives.

Pour la forme commune, il existe des variations importantes de l'âge d'installation selon les études et il faut signaler les difficultés pour établir un âge de début car le diagnostic de la maladie n'est habituellement effectué qu'un certain temps après le début réel des troubles : il y a une période d'installation où l'on passe d'un état normal à un diagnostic établi. Cette période sera d'autant plus courte que les signes de début seront "parlants" pour l'équipe effectuant le diagnostic et qu'il existe des antécédents familiaux identiques. A titre d'exemple, une étude réalisée dans la région Champagne-Ardenne à partir de quatre vingt huit familles françaises montre un âge moyen de début de 36,58 ans, ce qui est plutôt bas par rapport à la moyenne mondiale se situant autour de 39 ans, avec 63% des cas ayant un début neurologique (Tissier, 1994). L'âge précoce du diagnostic peut être expliqué par le fait qu'il a été effectué dans un service de neurologie habitué à la prise en charge de la maladie.

Il existe des facteurs influençant l'âge d'apparition de celle-ci :

- Les formes rigides hypokinétiques paraissent seules avoir l'apanage des âges de début les plus précoces avec une précession de dix à quinze ans sur l'âge moyen habituel (Petit, 1969).
- La transmission paternelle favorise le début plus jeune de la maladie et le fait est encore plus net si la transmission est paternelle et grand-paternelle (Petit et Pasquier, 1994; Tissier, 1994).

– Il existe une corrélation statistique entre le nombre de répétitions du triplet CAG et l'âge de début de la maladie : plus le nombre de répétitions est important, plus l'âge d'apparition de la maladie sera précoce (Lucotte et al, 1994). Lorsque le gène est transmis par la mère, on met en évidence dans la descendance un nombre de répétitions qui n'est guère modifié (± 4) tandis que, si le père est transmetteur, le nombre de répétitions est plus élevé sans qu'il y ait de rapports avec la longueur de ces répétitions chez le transmetteur. La différence dans l'âge d'apparition suivant la transmission par la mère ou le père, peut donc s'interpréter sur cette base (Delwaide et Gonce, 1995).

– L'âge d'apparition semble être le même dans une même fratrie (homochromie).

D- LA DUREE DE LA MALADIE :

Elle reste, en l'absence de thérapeutique efficace, proche de ce qu'elle était depuis les premières descriptions. Le déclin fonctionnel est comparable que les malades soient très "médicalisés" ou ne le soient pas, et se situe en moyenne à dix sept années, quel que soit l'âge de début sauf pour les formes infantiles dont la durée est plus brève (Petit, 1969). L'étude limousine (Léger et al, 1974) retrouve les mêmes valeurs avec une durée moyenne d'évolution de dix sept ans et demi. La durée de la maladie semble un peu plus longue chez la femme, de façon significative (Petit, 1969).

E- AGE ET CAUSES DU DECES :

1- L'AGE DE DECES :

Il se situe autour de l'âge de cinquante cinq ans (Léger et al, 1974 ; Petit, 1969 ; Tissier, 1994).

Il a tendance à reculer quand on le compare aux chiffres plus anciens, ceci serait dû aux progrès thérapeutiques agissant sur les affections surajoutées qui sont souvent responsables du décès (Petit, 1969).

2- LES CAUSES DE DECES :

Plusieurs auteurs (Petit et Pasquier, 1994; Tissier, 1994) décrivent comme cause importante de décès les pneumopathies de déglutition secondaires à l'évolution de la maladie. Tous trouvent des taux de suicide anormalement élevés par rapport à la population générale, mais avec des taux variables allant de 0,5 à 14,8%, cet écart provenant de modalités de recueil probablement différentes (Luauté, 1994). Par exemple, l'étude Limousine retrouve 8% de suicide (Léger et al, 1974) alors que Harper en 1991, cité par Petit et Pasquier en trouve 3%.

V- ETUDE CLINIQUE DE LA FORME COMMUNE :

La maladie de Huntington présente classiquement deux aspects cliniques – neurologique et psychiatrique – qui apparaissent et évoluent de façon plus ou moins simultanée chez un même patient. Nous allons les décrire ici suivant les différentes étapes de la maladie.

A- LE DEBUT DE LA MALADIE :

L'affection débute toujours insidieusement vers l'âge de quarante ans, amenant le malade à consulter ou à être hospitalisé. Les formes de début sont très variables d'un malade à l'autre, égarant souvent le diagnostic, mais celui-ci sera plus facile si la notion de maladie familiale est connue car, dans une même famille, la maladie survient habituellement au même âge (homochromie) et a le même aspect évolutif (homotypie) donc le même mode de début (Turpin, 1994 a).

Pendant longtemps il a été admis que le début se faisait le plus souvent par des troubles neurologiques, mais ceci a été pondéré par plusieurs études montrant une large majorité de début psychiatrique (Petit, 1969; Léger et al, 1974). Ainsi dans l'étude Limousine 85% des cas débutent par des troubles mentaux seuls et dans 15% des cas, ceux-ci accompagnent les mouvements anormaux. Ces résultats contradictoires peuvent être expliqués par deux remarques :

- il est vraisemblable que les neurologues voient préférentiellement les formes à début choréique et les psychiatres les formes à début psychiatrique.
- les malades ayant des formes à début neurologique consultent plus facilement que ceux ayant des débuts psychiatriques, à l'inverse, les malades ayant des débuts psychiatriques sont plus facilement hospitalisés que les autres.

1- LES SIGNES MOTEURS INITIAUX :

Ils sont essentiellement représentés par (Delwaide et Gonce, 1995) :

a- Les mouvements choréiques :

Ils sont discrets à ce stade de la maladie et surviennent sur un fond d'hypotonie musculaire. Ils peuvent être facilement confondus avec des manifestations de nervosité ou d'impatience motrice. Ils sont plus marqués distalement (quelques mouvements des doigts) puis ont tendance à s'étendre vers les ceintures.

b- La dysadiadococinésie :

Elle se révèle par de la lenteur dans les mouvements alternatifs et des difficultés mineures de coordination. La lenteur des mouvements est un signe sensible et un bon prédicteur de l'affection chez les sujets à risques.

c- Des anomalies oculomotrices :

Ce sont principalement des saccades anormales des mouvements oculaires et une limitation de la verticalité du regard.

2- LES TROUBLES PSYCHIQUES ET COMPORTEMENTAUX :

Le plus souvent sont retrouvés (Léger et al, 1974) :

a- des troubles du caractère (irritabilité, agressivité, colères, pulsions clastiques) et des conduites antisociales.

b- des états dépressifs souvent contemporains de l'apparition du mouvement anormal.

c- des troubles graves de l'humeur ou des manifestations psychotiques sont plus rares au début de la maladie.

B- LA PERIODE D'ETAT :

1- LES ASPECTS NEUROLOGIQUES DE LA MALADIE :

Nous allons décrire ici les principales anomalies neurologiques au premier rang desquelles se trouve le mouvement choréique.

a- le mouvement choréique :

Il est fait de contractions musculaires involontaires, brusques, brèves, rapides, d'amplitude variable, apparaissant spontanément d'une façon imprévisible, illogique, sans but, bien que prenant parfois l'apparence d'un geste finalisé, se succédant irrégulièrement dans le temps et dans l'espace, dans n'importe quelle partie du corps, sans ordre, sans rythme. La face, le cou, les membres supérieurs sont habituellement les plus atteints. Ces mouvements sont exagérés par l'effort, la fatigue, l'émotion, calmés par l'isolement, le repos et abolis par le sommeil. Bilatéraux mais non symétriques, ils ressemblent à des mouvements volontaires.

Quelques particularités peuvent être distinguées :

– Ce sont des mouvements plus lents et touchant plus de groupes musculaires que dans la chorée de Sydenham.

– Ils sont handicapants mais permettent la poursuite des activités pendant un certain temps.

- Le contrôle volontaire peut les atténuer mais en compensation les mouvements anormaux s'accroissent dans d'autres parties du corps.
- A la face, il s'agit de grimaces désordonnées, de mouvements de mâchoire, de la langue, de bruits de succion, faisant contraste avec la rigidité d'un faciès ayant perdu sa mimique émotionnelle.
- Au niveau du cou : mouvements de rotation avec projection en avant.
- Aux membres supérieurs : le mouvement choréique débute souvent à ce niveau, plus particulièrement au niveau des doigts et des mains où l'on constate des mouvements de flexion-extension involontaires, puis les épaules se soulèvent involontairement et enfin tout le bras est atteint, donnant un aspect de maladresse.
- Les membres inférieurs : habituellement moins atteints et plus tardivement.
- Le tronc : l'atteinte des mouvements donne l'aspect de "poses", de "figures" de danse (Petit, 1969).

Au début, les mouvements choréiques sont peu importants, apparaissant comme l'exagération d'un mouvement normal. Ils peuvent être supprimés par la volonté mais plus tard, ils ne sont plus contrôlés et sont de grande amplitude car il s'y associe une hypotonie

musculaire. Ils se majorent les premières années avant de se stabiliser, alors que les autres signes moteurs vont s'installer (Turpin, 1994 b).

b- Les mouvements dystoniques :

Ce sont des mouvements involontaires, incessants, irréguliers, de faible amplitude, qui intéressent surtout les extrémités. Ils rappellent la reptation des tentacules de poulpe. Ils s'accompagnent de variations du tonus, d'une hypotonie de fond sur laquelle se greffent des paroxysmes hypertoniques involontaires; le membre peut alors être placé dans une situation paradoxale. .

c- La rigidité :

Dans la forme commune, elle arrive après plusieurs années d'évolution, venant compléter le tableau neurologique, aggravant le handicap. Des formes rigides pures existent, nous y reviendrons ultérieurement.

d- bradykinésie et akinésie :

Quand elles n'apparaissent pas au début, elles viennent par la suite envahir la symptomatologie . Chez les sujets qui ont la maladie depuis trois ans, 80% ont des anomalies du rythme et de la vitesse des mouvements alternatifs. La dysadiadococinésie se rencontre dans 80 à 100% des formes évoluées.

e- Les données de l'examen neurologique (Petit, 1969) :

- Les troubles de la marche :

Interviennent ici les mouvements anormaux, la bradykinésie et l'hypertonie. Les mouvements du tronc entraînent des

irrégularités importantes dans les pas avec parfois retour en arrière. Les mouvements des jambes qui se déjettent en dehors avant de se reposer sur le sol, associés à la perte du balancement automatique des bras, entraînent des troubles de l'équilibre avec chutes provoquant des traumatismes orthopédiques et neurochirurgicaux.

– Les troubles de la parole :

Celle-ci est très dysarthrique en raison des mouvements bucco-facio-linguaux, des difficultés de l'ouverture de la bouche ou de la protrusion de la langue, entraînant des sons peu articulés et saccadés. De la même façon, des mouvements anormaux du larynx, du pharynx, du diaphragme et des muscles intercostaux provoquent parfois un blocage de la parole en pleine phrase. Cette difficulté à se faire comprendre (à un stade où la détérioration intellectuelle n'est pas majeure) peut expliquer en partie les troubles du caractère.

– Les troubles de l'écriture :

Celle-ci reste longtemps possible mais elle est limitée par les problèmes d'attention.

– Les signes neurologiques associés :

- Baisse de la force musculaire globale sans déficit moteur réel.
- Tonus musculaire modifié à type de poïkilotonie (fond d'hypotonie avec de brefs renforcements d'hypertonie).

- Les réflexes ostéo-tendineux sont généralement augmentés, il existe parfois même un syndrome pyramidal.

- Des amyotrophies électives de certains groupes musculaires, surtout aux jambes et aux mains se rencontrent parfois.

- Il n'y a pas d'atteinte des nerfs crâniens mais l'examen de la face révèle :
 - Une paralysie hypertonique du regard, dans la verticalité le plus souvent.
 - Des troubles de la déglutition pouvant entraîner des pneumopathies d'inhalation, aggravées par la tendance boulimique des patients.
 - Une apraxie de la mimique, avec dissociation automatico-volontaire.

- Il n'y a pas de trouble sensitif ni cérébelleux.

2- LES ASPECTS PSYCHIATRIQUES DE LA MALADIE :

Ce sont des éléments essentiels car ils sont toujours présents, que ce soit avant, pendant ou après la survenue des manifestations neurologiques. Ils peuvent être isolés (formes psychiatriques pures) alors que les formes neurologiques pures n'existent pas (Petit, 1969). Voici les caractéristiques essentielles des troubles psychiatriques rencontrés :

a- L'affaiblissement intellectuel :

Bien que faisant l'objet de développements ultérieurs dans notre exposé, nous livrons ici les principaux éléments de l'atteinte cognitive. Tous les auteurs s'accordent à dire que l'affaiblissement intellectuel est un phénomène constant dans la maladie de Huntington, évoluant en plusieurs étapes et participant plus ou moins directement au décès du patient. Bien que rarement à l'origine du diagnostic, il est présent dès le début de la maladie (Petit, 1969; Gordji, 1994; Legrand, 1994) et même dans la période pré-morbide (Rosenberg et al, 1995). Il débute par des troubles de l'attention (qui est labile, une concentration pénible avec fatigabilité), des troubles de la mémoire, une baisse de la fluence verbale et parfois des troubles du jugement. Ces manifestations s'intriquent à des modifications de l'humeur avec variations thymiques brusques, ou à des troubles caractériels.

A une période moyenne de l'évolution, des stéréotypies et des persévérations verbales apparaissent ainsi que la perte des détails fins, l'altération du jugement et de toutes les tâches qui requièrent un certain degré de planification, cela sur un fond d'apathie et d'indifférence, rapprochant ces patients de ceux atteints de maladie de Pick. L'affaiblissement intellectuel reste longtemps modéré, le patient est souvent en mesure de répondre correctement aux questions alors que l'appréciation première donne l'idée d'une démence avancée au vu de la présentation du sujet. La difficulté de communication liée à la dysarthrie, ainsi que l'apathie et l'indifférence, peuvent être responsables de cette fausse impression (Petit, 1969; Legrand, 1994).

La détérioration intellectuelle est progressive et reste longtemps marquée par l'atteinte prédominante de l'attention, par une instabilité croissante des conduites intellectuelles, des perturbations mnésiques respectant les faits anciens, et surtout par l'apathie et l'indifférence.

La plupart des auteurs ont souligné l'absence de syndrome aphaso-
apracto-agnosique et ont suggéré que la détérioration intellectuelle était
d'origine sous-corticale (Petit et Pasquier, 1994).

b- Les troubles du caractère et du comportement :

Ils sont fréquents car retrouvés chez plus de 70% des malades
dans plusieurs études (Petit, 1969; Léger et al, 1974; Shiwach, 1994).
Ils précèdent souvent les manifestations neurologiques, ils sont donc
présents au début de la maladie, s'associant aux troubles intellectuels
débutants et aux variations thymiques. Isolés, il est difficile de les
rattacher à des manifestations inaugurales de la maladie.

On rencontre une irritabilité, des colères pour des motifs futiles, une
impulsivité avec violences verbale et/ou physique, surtout chez
l'homme, entraînant des difficultés relationnelles professionnelles,
familiales et sociales, avec parfois des actes antisociaux (vols, attentats
aux mœurs, homicides) provoquant des mesures coercitives.

A un stade plus avancé de la maladie, ces accès sont plus rares et
alternent avec des périodes prolongées d'apathie et d'indifférence.

c- Les manifestations dépressives et suicidaires :

Elles se rencontrent assez fréquemment au début de la maladie
puis, au fur et à mesure de l'évolution, elles deviennent
exceptionnelles, laissant plutôt place à l'indifférence (Legrand, 1994).
Plusieurs études sur les manifestations cliniques de la maladie
rapportent que les troubles affectifs au sens large (états dépressifs uni
ou bipolaires, états maniaques, troubles dysthymiques) sont les
manifestations psychiatriques les plus fréquentes, avec des taux de

prévalence de 50% et de manie ou d'hypomanie à 12% (Luauté, 1994; Purdon et al, 1994; Shiwach, 1994).

Les dépressions et les conduites suicidaires se rencontrent plus volontiers dans certaines familles de malades. Leur particularité et leur intérêt sont qu'elles pourraient représenter pendant des années le mode d'expression unique de l'affection. Toutes les formes cliniques peuvent être rencontrées mais la variante la plus caractéristique de la maladie est la variation thymique extrêmement rapide, souvent associée à des troubles du caractère (agressivité, impulsivité) et de l'impatience, qui peuvent rendre compte de la fréquence des conduites suicidaires dans cette affection. La dépression peut interférer avec les autres symptômes, majorant par exemple le déficit intellectuel au point qu'il a été décrit des tableaux pseudo-démentiels s'améliorant par traitement antidépresseur (Luauté, 1994).

Les conduites suicidaires sont très fréquentes. Pour Huntington, il s'agissait de l'une des particularités de la maladie. Les taux de suicide, bien que très variables selon les études (liés aux modes de recueil des données), sont beaucoup plus élevés que dans la population générale. Ils surviennent toujours au début de l'évolution de la maladie, soit dans un contexte dépressif net, soit dans le cadre de troubles de l'humeur et du caractère (Petit, 1969). Cette dernière notion pose le problème de la part que peut prendre l'instabilité choréique ou le désir de mort dans la genèse de l'accident (Léger et al, 1974) car le moyen de suicide est habituellement violent et impulsif (accident de voiture, déféstration).

d- Les troubles psychotiques :

Bien qu'ils soient moins fréquemment retrouvés dans le cours évolutif de la maladie par rapport aux autres troubles psychiatriques, ils

sont plus fréquents que dans la population générale. Parmi ceux-ci, les symptômes de schizophrénie (aucun auteur n'a parlé de schizophrénie) sont retrouvés à des fréquences allant de 4% (Folstein, 1989, cité par Petit et Pasquier, 1994) à 9% (Shiwach, 1994). Les états délirants systématisés sont plus rares et évoluent en quelques années vers un affaiblissement intellectuel (Petit, 1969).

Des idées délirantes isolées se rencontrent, empruntant des thématiques de persécution, de grandeur, d'influence (Legrand, 1994).

3- LES SIGNES CLINIQUES ASSOCIES :

a- La boulimie :

Elle semble indépendante de la démence. Associée aux troubles de la déglutition, elle explique le nombre conséquent de fausses routes qui entraînent le décès par étouffement ou par pneumopathie d'inhalation.

b- La cachexie :

Elle apparaît en cours d'évolution chez la grande majorité des malades. Elle s'accompagne d'une fonte musculaire, confirmée par les mesures anthropométriques effectuées lors du suivi des malades. Elle est paradoxale car elle évolue inexorablement malgré la boulimie et une alimentation équilibrée. Elle demeure pour l'instant dépourvue d'explications. Elle pourrait être attribuée à une dysfonction des noyaux hypothalamiques ou des noyaux dorsaux paramédians. Elle n'est pas spécifique de la maladie de Huntington car elle se rencontre souvent dans d'autres maladies neurologiques sévères (Delwaide et al, 1979).

c- Des troubles neuro-végétatifs :

Il a été mentionné dans la littérature, une hyperhydrose des mains et des pieds, une acrocyanose, ainsi qu'une hypotension orthostatique.

C- EVOLUTION :

Elle est lentement progressive, marquée par l'accentuation insidieuse et inexorable des troubles neurologiques et psychiatriques sur une période de dix à vingt ans . Au fil du temps, les manifestations cliniques ont tendance à se modifier : les mouvements choréiques vont s'estomper alors que vont apparaître d'autres anomalies motrices, les troubles affectifs et du caractère présents au début laissent progressivement la place à l'apathie et à l'indifférence (tableau 1). Ces modifications cliniques sont responsables de l'aggravation de l'état général qui se détériore progressivement jusqu'au stade grabataire terminal.

L'importance accordée en pratique à la perte progressive d'autonomie, a conduit la plupart des auteurs à utiliser pour le suivi des malades une grille d'évaluation de la capacité fonctionnelle fondée sur les activités professionnelles, domestiques et de soins quotidiens (Shoulson et Fahn, 1979-tableau 2).

Le mode évolutif de la maladie est influencé par certains paramètres (Petit et Pasquier, 1994) :

- L'âge plus jeune lors de l'installation des troubles est un facteur de progression plus rapide de la maladie, favorisé par la transmission paternelle.
- A l'inverse, l'évolution est plus lente en cas de début tardif et de transmission par la mère.
- Une plus grande proportion de femmes que d'hommes a une évolution rapide.

- La présence en début d'évolution d'un état dépressif ou de troubles du caractère n'a aucune influence sur la rapidité d'évolution; il en est de même pour la consommation de tabac ou la prise de psychotropes.
- Un poids initial plus élevé est un facteur significatif de progression plus lente de la maladie.

Tableau 1 : Progression des signes cliniques de la maladie de Huntington en fonction de la durée d'évolution :

	début	milieu	fin
mouvement choréique	++	+++	+
mouvement dystonique	+	++	+++
rigidité	+	++	++
bradykinésie	+	++	+++
troubles oculo-moteurs	+++	++	++
troubles de la marche	+	++	+++
troubles de la parole	+	++	+++
baisse de la force musculaire	+	++	+++
troubles de la déglutition	+	++	+++
affaiblissement intellectuel	+	++	+++
troubles du caractère et du comportement	+++	++	+
apathie et indifférence	+	++	+++
manifestations dépressives et suicidaires	+++	++	+
troubles psychotiques	+++	++	+
cachexie	+	++	+++

Légende : + symptôme peu important

++ symptôme important

+++ symptôme très important

Tableau 2 : grille d'évaluation des conséquences fonctionnelles de la maladie de Huntington (d'après Shoulson et Fahn, 1979)

	application à ses réalisations (travail, loisirs)	capacité à gérer son budget	capacité à entretenir la maison	capacité à accomplir les gestes quotidiens	aide éventuelle, besoin de soins
stade I	à son niveau habituel	intacte	intacte	intacte	à domicile
stade II	à un niveau plus faible	besoin d'aide	intacte	intacte	à domicile
stade III	perte importante de capacité, ne travaille plus	besoin d'aide importante	diminuée	diminuée	à domicile
stade IV	incapacité totale	incapacité totale	incapacité totale	très diminuée	reste difficilement possible à domicile
stade V	incapacité totale	incapacité totale	incapacité totale	incapacité totale	à l'hôpital, nécessite une prise en charge totale

VI- LES AUTRES FORMES CLINIQUES DE LA MALADIE :

A- LES FORMES SYMPTOMATIQUES :

1- LES FORMES RIGIDES (Petit, 1969) :

a- Les formes avec signes de la série parkinsonienne :

La rigidité s'exprime de façon plus ou moins importante, elle est diversement associée aux mouvements anormaux, permettant de décrire différentes formes :

- Les formes pseudo-parkinsoniennes ou hypertoniques pures :

Sans aucun mouvement anormal, rien ne les différencie d'un syndrome parkinsonien : hypertonie dominant le tableau clinique (faciès figé, troubles posturaux, démarche lente à petits pas avec perte des mouvements automatiques). Des troubles psychiques accompagnent le tableau, surtout une détérioration intellectuelle. Les troubles pyramidaux se retrouvent également plus fréquemment que dans la forme commune.

- Les formes associant mouvements anormaux et hypertonie parkinsonienne :

Les mouvements choréiques précèdent, accompagnent ou succèdent à la rigidité.

- Signes a minima de la série parkinsonienne :

De façon isolée ou diversement associée, on trouve le plus souvent :

- Une amimie
- Une paralysie hypertonique du regard

- Un aspect penché en avant avec perte du balancement des bras.

b– Les autres formes :

- Formes à type de spasme de torsion.
- Formes choréo-athétosiques.
- Syndrome choréique avec hypertonie de type oppositionnel.
- Formes avec hypertonie tardive.

c– Caractéristiques communes des formes rigides :

- Début plus précoce : entre vingt et trente ans en moyenne, soit environ dix ans avant la forme commune. Les formes juvéniles s'expriment beaucoup sur ce mode.
- La durée d'évolution semble plus brève que dans la forme commune (environ un tiers plus courte).
- Quand l'hypertonie se manifeste dès le début de l'évolution, elle peut s'enrichir de mouvements choréiques mais elle ne disparaît jamais.

2– LES FORMES PSYCHIATRIQUES PURES :

Initialement décrites par Davenport en 1916, elles ont été retrouvées dans deux études à notre connaissance, à des taux de 6% (Petit, 1969) et de 8% (Léger et al, 1974). La symptomatologie serait celle d'une démence à évolution rapide, d'états psychotiques de type schizophrénique ou de troubles de l'humeur avec des manifestations caractérielles. Les critères retenus pour

ces formes psychiatriques pures doivent être précisés pour ne pas les considérer comme des troubles accidentels dans une famille de choréiques :

- Dans une famille à hérédité dominante, la présence de formes choréiques typiques chez les frères et les sœurs est un argument de probabilité.

- L'existence chez les descendants de ces malades de formes choréiques de la maladie.

- Les données de l'examen anatomo-pathologique à la recherche des anomalies du striatum. En pratique ce n'est pas réalisé car la non spécificité des troubles n'attire pas sur une pathologie huntingtonienne et les investigations ne sont pas réalisées.

Chez les autres malades où la relation génétique ne peut être affirmée, le diagnostic est plus aléatoire. Actuellement, il est possible d'obtenir la preuve génétique formelle chez ces malades dépourvus de signes neurologiques. Allant dans ce sens, une étude récente (Shiwach et Norbury, 1994) a étudié la fréquence des troubles psychiatriques (troubles affectifs, syndrômes schizophréniques, troubles du comportement) chez les descendants asymptomatiques de patients atteints de maladie de Huntington. Il en ressort deux constatations importantes :

- Les hétérozygotes asymptomatiques pour le gène de la maladie n'ont pas montré d'augmentation significative de la fréquence des épisodes psychiatriques par rapport aux homozygotes normaux.

- Par contre, les descendants asymptomatiques ont montré une augmentation significative du nombre des épisodes psychiatriques par rapport à leurs partenaires.

D'après cette étude, les manifestations psychiatriques ne seraient pas liées directement à l'anomalie génique, mais plutôt à l'environnement familial créé à partir de celle-ci. La réponse à la question de l'existence ou non des formes psychiatriques pures, sera abordée dans la partie physiopathologie car elle fait intervenir à la fois la neuropathologie et la psychopathologie.

3- LES FORMES EXTENSIVES : (Delwaide et al, 1979)

Diverses affections dégénératives du système nerveux central peuvent se rencontrer en même temps que la maladie de Huntington : il a été décrit une association avec la syringomyélie, la neurofibromatose, la sclérose latérale amyotrophique, la paraplégie spastique et la surdi-mutité.

B- LES FORMES SELON L'AGE :

1- LES FORMES DE L'ENFANT :

La réalité des faits cliniques et les soucis de classification, ont amené les auteurs dès la fin du XIX^{ème} siècle, à isoler les formes de l'enfant. Celles-ci représentent environ 10% des cas de la maladie (Delwaide et al, 1979) et la transmission est paternelle dans 80 à 90% des cas. Le nombre de répétitions du trinuéclotide CAG est plus élevé en cas de transmission paternelle d'une part, d'autre part, le nombre de répétitions est inversement proportionnel avec l'âge d'apparition de la maladie. Ainsi, il est donc logique que la quasi totalité des formes de l'enfant soient transmises par le père. Celui-ci n'est pas nécessairement atteint quand l'enfant présente ses premiers troubles, ce qui entraîne souvent des errances diagnostiques quand le facteur familial n'est pas évident. Le tableau se distingue d'autant plus de la forme de l'adulte que l'affection débute précocément (Delwaide et Goncè, 1995). Selon l'âge d'apparition, on distingue (Petit, 1969) :

a- Les formes infantiles :

Le début se fait le plus souvent vers l'âge de cinq à sept ans, par une stagnation du développement psychomoteur. Le niveau mental normal jusque-là, ne va pas se modifier avec l'âge et la détérioration devient manifeste. Ces changements sont remarqués par les parents mais également le milieu scolaire. Des modifications du comportement et des troubles du caractère sont souvent contemporains du fléchissement mental, tandis qu'apparaissent les troubles moteurs surtout marqués par une hypertonie et une bradykinésie qui réduisent l'importance des mouvements choréiques.

Les troubles de la parole sont marqués, les crises comitiales particulièrement fréquentes (environ 30% des cas) ainsi que l'atteinte cérébelleuse et pyramidale.

L'évolution est plus rapide que chez l'adulte, en moyenne quatre à huit ans, le décès survient entre la dixième et la quinzième année. Il y a une proportion plus importante de filles (1,5 à 2 fois plus).

b- Les formes juvéniles :

Les formes débutant entre dix et vingt ans sont plus fréquentes et les atypies moins diverses que dans les formes infantiles. Selon l'âge de début, des nuances cliniques peuvent être apportées :

—Début entre dix et quinze ans :

D'un point de vue moteur, la forme rigide pure est de loin la plus fréquente, s'associant à des troubles mentaux de type démentiel se développant parallèlement. L'épilepsie s'observe plus rarement, de même que les signes cérébelleux ou

pyramidaux. L'évolution est plus courte que chez l'adulte, mais peut dépasser une dizaine d'années.

– Début entre quinze et vingt ans :

Quand elle débute dans l'adolescence, la maladie se présente le plus souvent sous un aspect psychiatrique initial : avec des troubles caractériels graves, des fugues et des troubles des conduites sexuelles... Le diagnostic de schizophrénie est souvent avancé. Les symptômes neurologiques viennent compléter le tableau, ils sont surtout de type akinéto-hypertoniques. L'évolution est la même que précédemment.

2– LES FORMES TARDIVES :

Initialement appelées chorée sénile ou chorée chronique du vieillard, ces formes ne faisaient pas partie de la maladie de Huntington jusqu'à ce que l'étude chromosomique, ces dernières années, confirme leur appartenance à cette entité. Tant que le diagnostic de certitude n'était pas possible, plusieurs éléments du tableau égaraient le clinicien (Petit, 1969; Petit et Pasquier, 1994):

– Le début se faisait après soixante ans

– Il n'y avait pas d'antécédents familiaux en général

– Les formes étaient souvent frustes, les mouvements involontaires discrets, parcellaires, ne prenant jamais l'aspect d'une véritable maladie, l'atteinte intellectuelle lentement progressive restait d'intensité modérée, pouvant même apparaître stable pendant plusieurs années.

- L'évolution était souvent prolongée et le décès non lié à la maladie en général.

Deux arguments rattachent cependant la chorée sénile à la maladie de Huntington :

- L'examen anatomo-pathologique met en évidence des lésions histologiques du noyau caudé et du putamen (Delwaide et al).
- L'examen chromosomique retrouve comme dans la forme commune une chaîne de trinuécléotides CAG anormale (au delà de trente sept répétitions), la nature héréditaire est donc certaine (Husquinet, 1994).

VII- ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

Malgré la diversité des aspects cliniques, l'unité anatomo-pathologique de la maladie est remarquable. L'atteinte dégénérative du néostriatum est le signe le plus important. L'intérêt d'une étude anatomo-pathologique dans la maladie de Huntington, réside tant dans la certitude diagnostique qu'elle apporte face aux cas cliniques difficiles (l'isolement des formes rigides, infanto-juvéniles ou tardives a ainsi été rendu possible), que lorsque l'histoire familiale est incertaine ou absente (Petit et Pasquier, 1994).

A- RAPPEL ANATOMIQUE :

Le néostriatum fait partie des noyaux gris centraux situés au sein de la substance blanche diencephalique. Ils forment plusieurs structures qui entourent le troisième ventricule. On distingue deux groupes :

1- LES NOYAUX DU NEOSTRIATUM :

- Le noyau caudé : il est en forme de virgule, de direction antéro-postérieure.
- Le putamen : c'est la partie externe du noyau lenticulaire. La partie interne de celui-ci, désignée sous le nom de pallidum ou de globus pallidus, ne fait pas partie du néostriatum.

2- LES NOYAUX DU PALEOSTRIATUM :

On distingue : - le pallidum

- le locus niger, encore appelé substance noire
- le corps de Luys
- le noyau rouge

Ces structures, nous le verrons, sont intimement liées avec celles du néostriatum en ce qui concerne la physiopathologie de la maladie.

B—ETUDE MACROSCOPIQUE : -

Les principales anomalies observées sont :

– Une atrophie de l'encéphale avec un poids inférieur de cent cinquante à deux cents grammes par rapport à la normale. Cette atrophie est symétrique et diffuse, avec un élargissement des sillons, ressemblant à une atrophie de type sénile (Petit, 1969).

– Des méninges (dure mère et arachnoïde) épaissies.

– Une atrophie corticale variable mais généralement présente. Elle peut être sévère dans les cas avancés, sans qu'il existe de relation directe entre le degré d'atrophie et la durée de l'évolution de la maladie. Les lobes frontaux sont les plus touchés, mais tous peuvent l'être à un moindre degré (Petit, 1969; Delwaide et Gonce, 1995; Pluot, 1994). Une étude anatomo-clinique à partir de dix sept cas de patients décédés de maladie de Huntington, montre une atrophie corticale à prédominance frontale dans 75% des cas (Sawopoulos et al, 1990).

– Les lésions sont toujours dominées par l'atrophie atteignant essentiellement la tête du noyau caudé qui, au stade ultime de la maladie, est souvent réduite à un ruban aplati.

– A un moindre degré, on observe des lésions d'atrophie pouvant atteindre le putamen. L'atrophie putamino-caudée, retrouvée dans 90% des études anatomo-cliniques (Sawopoulos et al, 1990), s'accompagne d'une dilatation des cornes frontales (Delwaide et Gonce, 1995).

– Les lésions du néostriatum doivent être bilatérales pour qu'apparaissent les mouvements choréiques (Pluot, 1994).

– L'atrophie se manifeste également sur les coupes macroscopiques par une dilatation nette des ventricules latéraux. Dans les formes classiques, le tronc cérébral, le locus niger, le cervelet, ainsi que la moelle épinière ne comportent pas d'anomalies macroscopiques (Petit, 1969 ; Pluot, 1994).

C– ETUDE MICROSCOPIQUE :

1– LE NEOSTRIATUM :

L'atteinte microscopique prédomine au niveau du noyau caudé et du putamen où il existe une perte neuronale massive qui, dans les stades les plus évolués, déborde sur le globus pallidus. Ce sont les neurones de petite taille ("Spiny" ou interneurones de type II de Golgi) qui sont les plus vulnérables, alors que les "Aspiny" de plus grande taille sont plutôt épargnés sauf dans les formes rigides hypokinétiques. La perte neuronale s'accompagne généralement d'une gliose fibrillaire. Certains auteurs l'attribuent à une prolifération astrocytaire alors qu'elle serait plus en rapport avec une diminution du volume des structures, donnant un aspect de "packing" (Pluot, 1994). On constate également une réduction du calibre des fibres putamino-caudées et du réseau myélinique striato-pallidal (Delwaide et al, 1979).

2– CORTEX ET SUBSTANCE BLANCHE :

La perte neuronale est fréquente, décrite par la plupart des auteurs, (retrouvée dans 90% de l'étude de Sawopoulos et al) prédominant sur les troisième et quatrième couches, la cinquième et la sixième étant atteintes à un moindre degré. Elle est essentiellement localisée au lobe frontal, mais dans les stades évolués les autres régions peuvent être touchées. Elle s'accompagne

d'une gliose astrocytaire importante, fréquemment retrouvée (75% des cas), suivant l'évolution de la perte neuronale (Sawopoulos et al, 1990).

3- LES AUTRES MODIFICATIONS :

Les noyaux hypothalamiques peuvent dégénérer, ce qui peut être relié à l'amaigrissement et à la boulimie qui apparaissent dans le cours évolutif de la maladie (Petit, 1969). Ont été aussi signalées des lésions de démyélinisation des fibres cérébro-olivaires et cérébello-olivaires. Les lésions du cervelet ne sont qu'histologiques (diminution du nombre des cellules de Purkinje et des cellules du noyau dentelé). De même, des lésions des cordons antéro-latéraux de la moelle épinière ont été constatés, pouvant expliquer les atrophies musculaires des patients huntingtoniens (Petit, 1969; Pluot, 1994). Dans certains cas, notamment quand les lésions du noyau caudé et du pallidum sont sévères, on peut observer une démyélinisation régionale de la capsule interne, au voisinage du pallidum.

D- LES APPORTS DE LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :

Il est noté une importante surcharge neuronale en lipofuscine, une accumulation de réticulum endoplasmique lisse, des ruptures mitochondriales, des altérations de terminaisons présynaptiques et des dégénérescences axonales (Delwaide et Gonce, 1995).

E- LES CAS PARTICULIERS :

1- LES FORMES RIGIDES : (Petit, 1969)

Les formations sous-striées du corps de Luys, le locus niger surtout, plus rarement le noyau rouge, présentent des anomalies. La raréfaction cellulaire de l'écorce cérébelleuse et des noyaux dentelés est presque constante.

2- LES FORMES INFANTILES : (Petit, 1969; Delwaide et al, 1979)

Les lésions microscopiques de la forme de l'adulte se retrouvent, avec en plus :

- Une atteinte importante du cervelet touchant les trois couches de l'écorce, avec dégénérescence et disparition par plages des cellules de Purkinje.
- Une participation fréquente de plusieurs noyaux du thalamus et du locus niger.

F- EVOLUTION DES LESIONS AU COURS DE LA MALADIE :

L'inconvénient de l'étude anatomo-pathologique est de décrire des lésions généralement constatées au stade final de la maladie, donnant bien sûr une photographie de l'atteinte intime du système nerveux central, mais n'apportant pas de renseignements sur les corrélations anatomo-cliniques qui s'effectuent et dans quel ordre.

Un des intérêts majeurs de la description de l'évolution des symptômes au cours de la maladie de Huntington, est le parallélisme observé avec des études anatomo-pathologiques codifiées, donnant un aspect dynamique et concret à l'atteinte dégénérative, et permettant d'établir les bases de la physiopathologie de la maladie (Chasselet, 1988). Une étude anatomopathologique (Von Sattel et al, 1985) a établi une classification des anomalies neurologiques du striatum de sujets décédés à différents stades de la maladie :

- Le stade 0 : absence de mort neuronale décelable dans le striatum chez des patients démontrant des signes cliniques non équivoques.

- Le stade 1 : absence d'anomalies macroscopiques, perte neuronale discrète et astrocytose du noyau caudé et du putamen.

- Le stade 2 : atrophie caudée avec perte neuronale et astrocytose caudée et putaminale.

- Le stade 3 : atrophie caudée avec aplatissement de sa partie médiale, et sur le plan histologique, atteinte du globus pallidus.

- Le stade 4 : atrophie caudée, putaminale, et capsulaire interne, perte neuronale importante et astrocytose des noyaux gris centraux.

La perte neuronale est de l'ordre de 50% aux stades 1 et 2, et de 95% aux stades 3 et 4.

La progression des lésions s'effectue selon une topographie bien établie : d'abord la queue du noyau caudé, puis sa région paraventriculaire et la partie dorsale du putamen.

A un stade plus avancé, la dégénérescence striatale est diffuse, l'atrophie du noyau accumbens est plus tardive (Chasselet, 1988).

VIII- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE HUNTINGTON :

Toute maladie s'appuie sur un mécanisme physiopathologique qui lui est propre. Celui-ci peut être considéré comme la physiologie de l'organe malade, permettant, par comparaison avec l'organe sain, d'expliquer les anomalies cliniques constatées, et parfois de proposer un traitement curatif. La compréhension du processus intime responsable de l'état morbide est particulièrement difficile en ce qui concerne la pathologie du système nerveux central, en raison des difficultés liées à l'exploration du cerveau humain. La maladie de Huntington rend compte de trois caractéristiques cliniques majeures :

- Des troubles neurologiques
- Des troubles cognitifs
- Des troubles psychiatriques.

Ces derniers interfèrent avec l'expression des anomalies neurologiques et cognitives, donnant un aspect si particulier à ces malades.

La physiopathologie de la maladie est indissociable de la notion de "réseaux" ou de "circuits". En effet, comme cela a été abordé en anatomo-pathologie, la destruction neuronale est exclusivement constatée dans le striatum en début d'évolution. Est-ce que le striatum est une structure fonctionnelle pouvant rendre compte des trois anomalies ainsi constatées ? Il apparaît qu'il entretient "des relations privilégiées" anatomiques et neurochimiques avec d'autres structures du système nerveux central, réalisant des circuits fonctionnels dont l'atteinte à un endroit quelconque de celui-ci, est responsable de la symptomatologie médiée par l'ensemble du système (Folstein, 1991). Les troubles moteurs de la maladie répondent particulièrement bien à cette notion. Ceux-ci sont les mieux connus sur le plan physiopathologique, probablement parce que leur étude peut faire appel à des modèles animaux, ce qui n'est pas le cas des troubles cognitifs et psychiatriques rencontrés dans cette affection.

A- RAPPELS DE PHYSIOLOGIE NEUROLOGIQUE (Cambier et al, 1989 ; Gordji, 1994 b ; Albin et al, 1989) :

C'est au sein des hémisphères cérébraux que s'élabore le mouvement, trois structures distinctes interviennent :

- Le thalamus
 - Les aires motrices du cortex
 - Les noyaux gris centraux : le striatum, le pallidum, le corps sous-thalamique de Luys, ainsi que le locus niger participent à cette action.
- Le système striato-pallidal, dont l'action est contrôlée par le locus niger et par le noyau sous-thalamique de Luys, intervient dans la régulation du mouvement par action sur le cortex moteur et associatif, par l'intermédiaire du thalamus. Ainsi, ce système striato-pallido-thalamo-cortical est "appendu" sur la voie pyramidale pour en réguler le fonctionnement (schéma n°1).

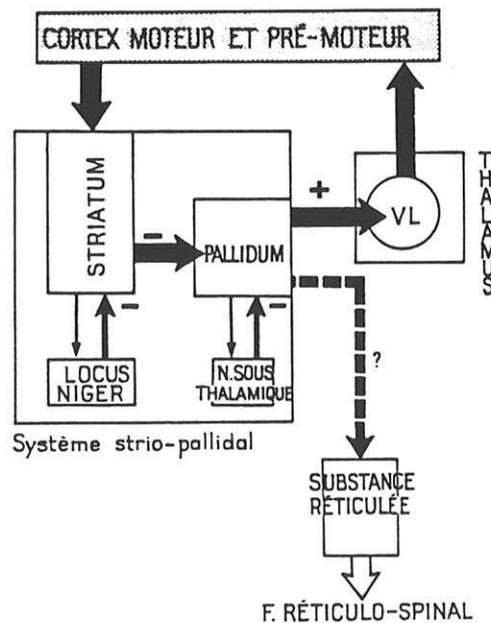


schéma n° 1 : les principaux dispositifs extra-pyramidaux (d'après JL Ribadeau Dumas, modifié par H Dehen. Sémiologie de la motilité, par Cambier et al 1989)

1- LES ROLES DU SYSTEME STRIATO-PALLIDAL DANS L'ELABORATION DU MOUVEMENT :

Le noyau caudé et le putamen reçoivent des afférences convergentes issues du cortex frontal et des régions associatives postérieures. Ils sont le lieu d'affrontement des actions inhibitrices d'origine frontale, et des influences facilitatrices des aires associatives où sont déposées les schèmes perceptivo-moteurs. L'intégration qui s'effectue dans le striatum est à la source du mouvement. L'effecteur pallidal, par l'intermédiaire du relais thalamique, assure l'activation du cortex moteur. Le dispositif ainsi constitué, confère aux noyaux gris centraux une triple fonction dans le contrôle du mouvement :

- Ils achèvent de coordonner les réflexes en extension (proprioceptifs et antigravidiques), ainsi que les réflexes en flexion (à point de départ cutané), en vue de l'acquisition et du maintien de la station érigée.

- Ils facilitent le rétablissement de l'équilibre, la réalisation de déséquilibres contrôlés comme la marche, et la formation du tonus d'attitude.

- Activant le cortex moteur, ils induisent le mouvement volontaire dont ils sous-tendent plus spécialement la composante proximale.

2- NEUROCHIMIE SIMPLIFIEE DU STRIATUM : (schéma n°2)

La plus grande partie des afférences du striatum provient du cortex sensori-moteur et du cortex associatif; elles sont de type glutamatergique. Il existe également des afférences dopaminergiques issues du locus niger, dont le but est la régulation de l'activité du striatum. En retour, le locus niger est soumis à l'action inhibitrice des neurones strio-nigriques à transmission

GABAergique et par la substance P. Le striatum envoie des efférences au pallidum, celles-ci sont à médiation GABAergique, ainsi que par la substance P et la métenképhaline.

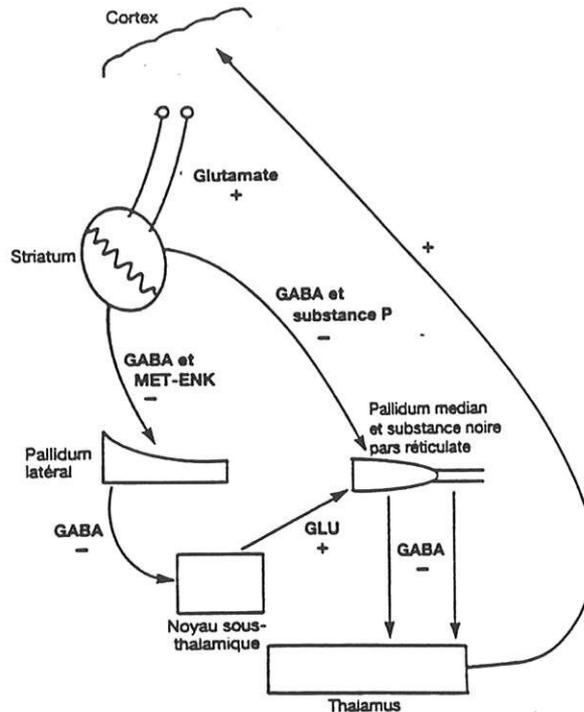


schéma n°2 : Circuits neuronaux des noyaux de la base (d'après Albin et al, 1989)

B- PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES NEUROLOGIQUES DE LA MALADIE DE HUNTINGTON :

Les études neuropathologiques (Von Sattel et al, 1985) ont révélé une séquence particulière d'atteinte neuronale, reproductible chez tous les patients. Il a été postulé que la destruction cellulaire est guidée par un mécanisme biochimique

qui entraîne une atteinte sélective des neurones striataux. Deux hypothèses principales sont évoquées :

1- L'HYPOTHESE METABOLIQUE (Siabas, 1991; Chasselet, 1988; Delwaide et Gonce, 1995) :

Elle postule que les cellules qui dégèrent sont celles qui dépendent prioritairement du métabolisme du glucose pour la biosynthèse des neurotransmetteurs : il s'agit des cellules GABAergiques. Les cellules possédant le métabolisme le plus actif seraient les plus vulnérables à un processus pathologique indéterminé. Cette hypothèse est actuellement moins exploitée que la suivante.

2- L'HYPOTHESE DE L'EXCITOTOXICITE :

Plusieurs modèles expérimentaux ont été proposés dans ce sens, impliquant différentes molécules : l'acide kaïnique, l'acide quinolinique, et surtout l'acide glutamique. Ce dernier est utilisé par les afférences cortico-striées, il est capable d'induire des lésions striatales sélectives, en épargnant les neurones somatostatinerigiques. La susceptibilité différente de ces neurones peut s'expliquer par :

- Une variation du nombre de récepteurs aux acides aminés excitateurs.
- L'existence ou non de protection enzymatique.
- La présence ou non de protéines liant le calcium.

Le rôle toxique de l'acide glutamique au niveau cellulaire a été prouvé par l'intervention protectrice des antagonistes spécifiques du récepteur au NMDA (acide N-méthyl di-aspartique). L'intervention au niveau du récepteur au NMDA semble primordiale: les agonistes du récepteur entraînent une toxicité, tandis que les antagonistes sont à l'origine de la protection cellulaire.

Ceci est confirmé par les études *in-vitro* qui ont montré que la toxicité de l'acide glutamique se faisait par l'intermédiaire de la stimulation des récepteurs au NMDA. Cette atteinte est très marquée sur les petits interneurons striataux appelés "spiny" à médiation GABAergique, qui sont les premiers touchés par le processus dégénératif. Au contraire, les grands interneurons "aspiny" ne sont pas atteints dans les premiers stades de la maladie (Chasselet, 1988; Siabas, 1991).

Un modèle récent (Purdon et al, 1994) suggère que la dégénérescence neuronale serait due à une anomalie du métabolisme énergétique : les études animales ont révélé les effets neurotoxiques d'un inhibiteur mitochondrial, l'acide 3-nitropropionique, qui sont spécifiques du striatum, les autres structures étant plutôt épargnées. Cette hypothèse est liée à la précédente car les effets neurotoxiques de l'acide 3-nitropropionique sont potentialisés par le NMDA et diminués par un pré-traitement par les antagonistes du NMDA.

Bien que le *primum movens* de la maladie soit toujours inconnu, c'est à dire l'effet direct de la mutation génique sur le métabolisme neuronal, le rôle d'une toxine endogène intervenant sur le métabolisme énergétique cellulaire n'est plus discutable, des essais thérapeutiques sur l'utilisation des antagonistes du NMDA sont en cours.

C- PSYCHOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE HUNTINGTON :

La question des mécanismes intimes des troubles psychiatriques de la maladie de Huntington est importante au vu de la constance des manifestations psychiatriques que présentent ces malades. Comme nous l'avons vu, la notion de formes psychiatriques pures a été évoquée par certains auteurs (Petit, 1969; Ranouil, 1972 ; Léger et al, 1974) en raison de la fréquence des troubles psychiatriques chez les ascendants, descendants ou collatéraux de patients

huntingtoniens. Des critères diagnostiques étaient même proposés. Depuis la possibilité d'un diagnostic de certitude par le test génétique, il a été montré (Shiwach et Norbury, 1994) que de telles formes de la maladie n'existent pas, par contre, les manifestations psychiatriques sont plus fréquentes parmi les membres de familles huntingtoniennes, renvoyant à la notion de psychogénèse familiale (Ranouil, 1972), où l'attitude de la famille et du patient est dûe au retentissement émotionnel et aux perturbations relationnelles induites par l'anomalie génique qui est vécue comme une véritable "tare".

Cependant, toutes les manifestations psychiatriques ne peuvent pas être placées sur un pied d'égalité, les troubles affectifs sont de loin les plus fréquents (Luaute, 1994; Purdon et al, 1994; Shiwach, 1994). Ils font d'ailleurs partie de la définition clinique de G Huntington en 1872 : "cette forme de folie qui conduit au suicide". Le trouble affectif est-il lié à la neuropathologie de la maladie, ou est-il une réaction à l'adversité tragique ? Le groupe de recherche de Hopkins aux Etats-Unis (Folstein, 1991) avance des arguments en faveur d'une neuropathologie des troubles psychiatriques, à partir d'études effectuées sur nombre important de malades :

- Le trouble affectif précède les troubles moteurs de plusieurs années .
- Le trouble affectif de la maladie de Huntington se comporte cliniquement comme un trouble affectif majeur.
- Il a un caractère familial.
- Il est lié à l'âge : on constate un début plus tardif de la maladie chez les patients et dans les familles dont les membres atteints ont un trouble affectif.
- Le trouble affectif est quasiment inconnu chez les patients huntingtoniens de race noire.

– Il n'est pas lié à la structure familiale, contrairement aux troubles sociopathiques qui sont significativement liés à une désorganisation de la structure familiale.

– le trouble affectif est aussi très fréquent dans les autres affections sous-corticales comme la maladie de Parkinson, la maladie de Fahr, les lésions traumatiques des noyaux gris centraux, ainsi que la maladie de Wilson.

Selon cette étude, l'hypothèse est la suivante : le trouble affectif, comme les anomalies motrices et cognitives, est dû à l'atteinte de réseaux striato-frontaux, ce qui est corroboré par l'imagerie fonctionnelle.

Ainsi, un profil général se dessine : l'atteinte dégénérative semble s'organiser en réseaux striato-frontaux qui peuvent expliquer les troubles neurologiques, permettre de comprendre au moins en partie la fréquence des troubles affectifs, et discuter des mécanismes de l'altération cognitive. Ceux-ci seront développés dans la deuxième partie de notre travail.

IX– LES EXAMENS PARACLINIQUES :

Nous n'aborderons ici que les examens effectués en pratique médicale courante, les autres comme la tomographie d'émission de positons seront développés au cours de la physiopathologie. Les diverses explorations paracliniques proposées dans la maladie de Huntington sont sous-tendues par une double interrogation :

- Existe t'il des signes spécifiques de la maladie ?
- De tels signes peuvent-ils aussi être constatés lorsque le tableau est très atypique ou avant que les symptômes cliniques n'apparaissent ?

Au fil du temps, les techniques ont beaucoup évoluées. Certains examens ont été abandonnés alors que les dernières découvertes en matière d'imagerie médicale sont actuellement à l'avant-scène des examens complémentaires. Nous allons séparer arbitrairement les explorations en plusieurs parties :

- Les techniques neurophysiologiques
- Les études psychophysiologiques
- L'imagerie morphologique
- Les examens biologiques.

A– LES TECHNIQUES NEUROPHYSIOLOGIQUES :

1– L'ELECTROENCEPHALOGRAMME :

Il peut être perturbé, mais de façon non spécifique car les manifestations comitiales ne sont pas plus fréquentes que dans la population générale en ce qui concerne la forme commune. Dans les formes infantiles, les crises comitiales sont un des symptômes de la maladie, des anomalies électroencéphalographiques sont fréquentes à type d'ondes lentes, et de pointes-ondes irrégulières, traduisant une encéphalopathie dégénérative évolutive (Petit, 1969).

2- LES ETUDES ELECTROMYOGRAPHIQUES :

Elles montrent deux types d'anomalies (Petit, 1969) :

– Elles précisent les caractères des mouvements anormaux choréiques et choréo-athétosiques : enregistrement de bouffées irrégulières de potentiels, inférieures à une seconde, irrégulières dans la durée, la composition, l'amplitude et la fréquence. Elles disparaissent après traitement neuroleptique.

– Le tracé peut être perturbé à type d'atrophie neurogène, qu'il y ait ou non atrophie musculaire, en relation avec l'atteinte des neurones de la corne antérieure de la moelle épinière.

3- LES ENREGISTREMENTS ELECTRO-OCULOGRAPHIQUES :

Ils avaient un intérêt dans l'étude des sujets à risque afin de savoir s'ils allaient développer la maladie, à l'époque où le diagnostic génétique n'était pas disponible. D'autre part, une fois les symptômes cliniques installés, l'étude des mouvements oculaires faisait partie des examens utilisés pour confirmer le diagnostic. Ils ont été abandonnés pour deux raisons :

– Les mouvements oculaires anormaux, bien qu'en relation avec l'atteinte des noyaux gris centraux, ne sont pas pathognomoniques de la maladie de Huntington.

– Au stade préclinique, différentes études ont montré des résultats décevants, et cet examen, comme d'autres, a été détrôné par le test génétique.

4- LES POTENTIELS EVOQUES VISUELS :

Quand ils sont pratiqués, ils montrent des amplitudes réduites et les composantes précoces et tardives sont désorganisées.

B- LES ETUDES PSYCHOPHYSIOLOGIQUES : (Petit, 1969)

1- LES TESTS D'INTELLIGENCE :

Le premier but est la recherche de signes précoces de détérioration organique : la mesure du pourcentage de détérioration au test de Wechsler-Bellevue montre des signes dits "organiques" avec des notes faibles aux subtests d'assemblage, des cubes de Kohs, des codes. Une détérioration supérieure ou égale à 20% est souvent constatée à ce stade (dès le début des manifestations neurologiques). Des résultats montrant une détérioration peuvent s'observer avant toute symptomatologie lors d'examens systématiques.

2- LES TESTS DE PERSONNALITE :

Le MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) est souvent utilisé, il montre un certain nombre de traits souvent observés chez ces malades, surtout pendant le premier tiers de l'évolution des troubles, et même en période présymptomatique. On rencontre le plus souvent :

- Des tendances dépressives
- Une autodépréciation
- Une irritabilité
- Une sensibilité excessive aux troubles pathologiques
- Des expressions somatiques de l'angoisse.

C- LES EXAMENS BIOLOGIQUES :

On constate une négativité remarquable des examens biologiques de "routine", tant dans le sérum que dans le liquide céphalo-rachidien.

D- L'IMAGERIE MORPHOLOGIQUE :

1- L'ENCEPHALOGRAPHIE GAZEUSE :

Elle a longtemps été utilisée car c'était le seul examen morphologique disponible avant l'apparition de la tomодensitométrie et de l'imagerie par résonance magnétique. Elle montrait une atrophie corticale symétrique et diffuse, prédominant dans la région frontale avec une dilatation des ventricules latéraux et un élargissement du troisième ventricule, une atrophie striée globale mais plus nette à la tête du noyau caudé.

Elle n'avait pas de signification pronostique précise, mais son intérêt était l'aide au diagnostic dans les formes atypiques (Petit, 1969; Delwaide et al 1979).

2- LA TOMODENSITOMETRIE :

Elle montre des signes d'atrophie caudée en corrélation étroite avec la progression de la maladie. Certains troubles cognitifs comme la mémoire verbale, sont corrélés de façon significative avec le rapport entre la distance cornes frontales/table externe de la boîte crânienne, qui est un index d'atrophie frontale mesuré par cette technique (Petit et Pasquier, 1994).

L'atrophie sous-corticale mesurée au scanner, semble corrélée avec la durée des symptômes, alors que l'atrophie corticale est liée avec l'âge du patient plutôt qu'avec le degré de démence (Delwaide et Goncè, 1995).

La tomодensitométrie ne permet pas de diagnostic formel, mais peut être utile pour exclure d'autres causes de chorée que la maladie de Huntington (par exemple des lésions vasculaires des noyaux gris centraux), et à un stade

évolué pour ne pas méconnaître un hématome sous-dural favorisé par les chutes du malade (Petit et Pasquier, 1994; Delwaide et Goncè, 1995).

3- L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE :

Elle fournit des informations comparables à celles de la tomodensitométrie mais avec une meilleure définition. Des hypersignaux en T2 du noyau caudé et du putamen ont été décrits dans les formes rigides, probablement en relation avec les différences histologiques, l'atteinte néostriée y étant plus intense (Petit et Pasquier, 1994).

Pour conclure ce chapitre, il n'existe pas à l'heure actuelle d'exams complémentaires montrant des signes spécifiques de la maladie, beaucoup d'entre eux ont été abandonnés en raison de leur faible rendement (électroencéphalographie, électromyographie, électro-oculographie, potentiels évoqués visuels) ou de leur inutilité (tests biologiques), ou encore de leur caractère obsolète (encéphalographie). Les techniques récentes d'imagerie morphologique comme la tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique, sont utilisées comme aide au diagnostic différentiel et pour suivre l'évolution de la maladie. Ceci est une tendance générale, chaque école se réserve le droit d'utiliser une "batterie" d'exams qui lui est propre.

Les études psychophysiologiques, couplées à l'imagerie fonctionnelle, sont actuellement beaucoup utilisées dans le cadre de la recherche sur la maladie. Jusqu'à la découverte de l'anomalie génique en 1983, les techniques précédemment citées ont tenté de définir des signes pré-symptomatiques d'atteinte de la maladie. A titre d'exemple, la tomographie par émission de positons (PET-scan) mesurant le métabolisme du glucose marqué, a révélé un hypométabolisme de celui-ci dans le striatum de sujets Huntingtoniens encore asymptomatiques au plan clinique ou radiologique, mais la lourdeur de la technique, son coût, les résultats contradictoires d'autres études,

ainsi que la possibilité d'un test diagnostique génétique ont entraîné son abandon dans cette indication (Petit et Pasquier, 1994 ; Purdon et al,1994). Cependant, alors qu'elles sont devenues inutiles pour le dépistage de la maladie, elles peuvent être intéressantes dans le diagnostic précoce qui permet de débiter la prise en charge dès les premiers signes de la maladie, permettant de freiner son évolution. D'autre part, elles ont grandement contribué à la connaissance physiopathologique de la maladie, et sont au coeur de la discussion de la place que prend la maladie de Huntington parmi les démences.

X- DIAGNOSTIC :

Le diagnostic positif est clinique puisqu'aucun examen complémentaire n'apporte de signe spécifique, par contre, ces mêmes explorations qui font défaut ici, sont très utiles pour le diagnostic différentiel.

A- LE DIAGNOSTIC POSITIF :

Il est facile de poser le diagnostic de maladie de Huntington quand la triade symptomatique est retrouvée : – mouvements choréiques

- troubles psychiques évoluant vers une démence
- maladie familiale à transmission autosomique.

Il en est différemment lorsqu'il manque l'un des signes cardinaux :

- C'est en général ce qui se passe dans les formes pauci ou monosymptomatiques où tout peut se limiter à un mouvement anormal ou à un trouble comportemental. Nous verrons selon la symptomatologie dominante quel diagnostic sera discuté.

– La généalogie n'est pas toujours facile à établir car :

- La plupart des patients n'ont connaissance que de leurs parents, grands-parents et exceptionnellement de leurs arrière-grands-parents.
- Les parents ont pu mourir avant d'avoir atteint les premiers signes de la maladie.
- Les familles de malades huntngtoniens ont tendance à se désunir, car on ne vit pas avec "un fou", la fréquentation de ceux-ci est considérée comme contagieuse.

Il faut donc convenir de ces difficultés avant d'affirmer le diagnostic de maladie de Huntington (Turpin, 1994).

B- LES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS : (Petit, 1969; Delwaide et Goncè, 1995; Turpin, 1994)

Ils sont très nombreux et seront abordés selon la symptomatologie prédominante :

1- LES FORMES CHOREIQUES :

Le mouvement choréique n'est pas spécifique de la maladie de Huntington et peut se rencontrer dans d'autres affections génétiquement déterminées ou non :

a- Les chorées à transmission mendélienne :

- La chorée héréditaire bénigne :

Elle est autosomique dominante, mais d'un gène distinct de celui de la maladie de Huntington. Elle débute chez le jeune enfant, mais elle est non progressive car elle ne s'accompagne pas d'autres troubles : l'intelligence est normale et il n'y a pas de troubles psychiatriques.

- La neuro-acanthocytose :

Elle serait plutôt à transmission autosomique récessive, l'affection débute entre vingt et trente cinq ans par des dyskinésies buccales accompagnées de dysphagie, de dysarthrie, puis les mouvements choréiques apparaissent. Le diagnostic différentiel est d'autant plus difficile qu'il existe une atteinte

intellectuelle, ainsi qu'une atrophie du striatum, mais qui s'étend au pallidum.

– Les choréo-athétoses familiales paroxystiques :

Elles sont à transmission autosomique dominante, les mouvements anormaux surviennent par crises entre lesquelles l'examen clinique est normal. On distingue deux formes selon la durée des crises et l'âge d'apparition.

– La maladie de Wilson :

Affection à transmission autosomique récessive, elle se complique d'atteinte intellectuelle. Actuellement, cette maladie est la première cause à laquelle il faut penser devant un tableau choréique chez l'enfant. La recherche de l'anneau de Kayser-Fleischer, ainsi que l'abaissement du dosage de la céruloplasmine sanguine et l'élévation du cuivre urinaire, viennent généralement apporter la réponse.

– La maladie de Lesch-Nyhan :

Récessive liée au sexe, elle s'accompagne d'une atteinte intellectuelle.

– La lipofuscinose :

Autosomique dominante ou récessive, elle s'accompagne également d'une atteinte intellectuelle.

– Les infarctus des ganglions de la base :

Autosomique dominant quand il s'agit de formes familiales.

b- Les chorées non génétiques ou acquises :

Les formes non familiales peuvent poser moins de problèmes diagnostiques quand l'agent déterminant est repéré. S'agissant de cas sporadiques, la principale difficulté est de les différencier des cas isolés de maladie de Huntington qui sont, nous l'avons vu, loin d'être rares.

Il est possible de distinguer :

- Les causes infectieuses ou inflammatoires :

• La maladie de Sydenham :

Elle apparaît en général entre six et quinze ans, de façon insidieuse plusieurs semaines ou mois après une infection streptococcique. Au début, les troubles du comportement dominant le tableau, puis les mouvements choréiques se développent. Aux membres inférieurs, la marche à un caractère sautillant (danse de Saint-Guy). L'étiologie infectieuse (streptocoque A β hémolytique) se manifeste par une pharyngite qui se complique de rhumatisme articulaire aigu (dans moins de 3% des cas) qui peut lui-même se compliquer de chorée de Sydenham (dans 50% des cas). Il s'agit d'un mécanisme immunologique qui détruit les noyaux gris centraux. Le pronostic est favorable si le traitement par antibiothérapie est adapté.

• Les encéphalites :

La plupart des encéphalites (rougeole, varicelle, coqueluche, typhoïde) au cours de leur phase aiguë, peuvent s'accompagner de chorée.

• Les autres étiologies infectieuses ou inflammatoires :

- Le lupus érythémateux aigu disséminé
- Les endocardites bactériennes
- La neurosyphilis
- La tuberculose
- La toxoplasmose (surtout dans le cadre du SIDA)
- La sclérose en plaques.

– Les causes toxiques :

• L'intoxication au monoxyde de carbone.

• L'éthylisme chronique :

Plusieurs circonstances peuvent être soulignées :

- Classiquement en cas d'hypomagnésémie : les mouvements anormaux s'inscrivent dans un tableau d'encéphalopathie avec idées délirantes, troubles thymiques, faiblesse musculaire, tremblements et astérisis.
- Des mouvements anormaux associés à une cirrhose hépatique avancée et à une encéphalopathie.
- Une choréo-athétose observée chez des patients cirrhotiques ayant une dérivation porto-cave.

◦ Une choréo-athétose transitoire observée pendant la période de sevrage éthylique en l'absence d'atteinte hépatique.

– Les causes médicamenteuses :

Ont été incriminés : • La L-DOPA et les neuroleptiques !

- La carbamazépine
- Le lithium
- La diphényl-hydantoïne
- L'isoniazide
- Les antidépresseurs tricycliques
- Les amphétamines, la théophylline
- La caféine
- Les contraceptifs oraux

– La grossesse :

Cet état physiologique agirait par la réactivation d'une chorée de Sydenham. Les mouvements anormaux sont transitoires.

– Les causes métaboliques :

- Hypoglycémies prolongées et répétitives
- L'hyperglycémie non cétosique
- L'hypomagnésémie
- Les déficits en vitamines B1, B6, B12
- L'hyperthyroïdie
- L'hypocalcémie et l'hyperphosphatémie de l'hypoparathyroïdie (maladie de Fahr).

– Les causes vasculaires :

Par atteinte ischémique ou hémorragique des noyaux gris centraux.

– Les causes tumorales :

Par tumeur cérébrale primitive ou secondaire du striatum ou du thalamus.

– Les causes traumatiques :

Au cours des traumatismes crâniens fermés et dans les brûlures étendues de l'enfant.

2– LES FORMES HYPERTONIQUES AVEC OU SANS MOUVEMENTS ANORMAUX :

Les principaux diagnostics différentiels sont :

a– Le syndrome parkinsonien post-encéphalitique :

Il peut se discuter dans les formes rigides pures touchant l'adulte jeune ou l'adolescent.

b– La maladie de Wilson :

Classiquement, bien que pouvant présenter des mouvements choréiques, elle se présente essentiellement par une hypertonie.

c– La dystonie de torsion :

C'est une maladie autosomique dominante, à forte pénétrance. Dans les formes hyperkinétiques, quelques mouvements choréo-athétosiques peuvent s'observer.

d- Les atrophies pallidales et pallido-luysiennes progressives :

Egalement héréditaires, elles débutent dans l'enfance, et sont caractérisées par une rigidité progressive ainsi que des dystonies qui peuvent s'accompagner de mouvements choréo-athétosiques.

e- Les dégénérescences nigro-striées :

Elles correspondent à un tableau parkinsonien s'installant vers cinquante ou soixante ans et évoluant pendant trois à sept ans. A l'examen anatomopathologique, on constate une atrophie du noyau caudé, du putamen, et du locus niger, ces lésions étant très voisines de celles de la maladie de Huntington.

3- LES FORMES PSYCHIATRIQUES :

Ces formes "psychiatriques pures" de la maladie de Huntington existent-elles vraiment ? L'analyse des fratries de malades huntingtoniens a montré qu'un certain nombre de sujets à risque primaire présentait avec une exceptionnelle fréquence des troubles de l'humeur, des troubles du caractère ou des manifestations psychotiques. S'agit-il de personnes malades ou de membres de la fratrie poursuivis par la crainte de le devenir ?

Jusqu'à présent, les formes psychiatriques n'ont jamais fait la preuve de leur existence, en particulier au niveau anatomo-pathologique. D'autre part, peut-on proposer un test génétique aux sujets à risque présentant une pathologie psychiatrique ? Bien sûr, cela apporterait la réponse, mais le test est réservé aux personnes à risque et asymptomatiques désirant ou non, en toute connaissance de cause, connaître leur statut génétique (Petit et Pasquier, 1994). Peut-on sur le plan éthique proposer un test ayant une charge affective si importante à un sujet présentant un trouble psychiatrique ? Sur ce point, la recherche sur la maladie de Huntington se heurte à l'éthique médicale.

Quand nous aborderons la physiopathologie de la maladie au niveau de la discussion, nous verrons que des études prospectives ont répondu à cette question qui est indissociable de la psychopathologie de la maladie.

XI- LA PRISE EN CHARGE DU MALADE ET DE SA FAMILLE :

Du fait de son caractère génétique et dramatique, la prise en charge du malade est indissociable de celle de sa famille. Elle est réalisée idéalement par une équipe multidisciplinaire (Turpin et Lucotte, 1994) composée de :

- Un neurologue qui a compétence en neuropédiatrie
- Un psychiatre et un neuropsychologue
- Un généticien
- Un kinésithérapeute
- Une assistante sociale
- Une équipe infirmière formée à la prise en charge des patients huntingtoniens.

Cette équipe a trois missions essentielles :

- Dispenser un traitement qui reste symptomatique
- Assurer le suivi du malade et le soutien de la famille
- Prendre en charge le diagnostic prédictif.

A- LE TRAITEMENT :

Jusqu'à l'avènement des neuroleptiques, aucun traitement n'était efficace sur les mouvements anormaux ou les troubles comportementaux, et quand la vie familiale était devenue difficile en raison des troubles du caractère ou de l'atteinte cognitive, l'internement en hôpital psychiatrique était la seule possibilité (Petit, 1969). Les chimiothérapies modernes, associées à la prise en charge globale du patient, ont permis d'améliorer la qualité de vie de celui-ci ainsi que de sa famille, à défaut d'augmenter la durée de vie.

1- LA CHIMIOThERAPIE :

a- Le traitement des manifestations neurologiques :

- Le traitement des mouvements choréiques :

L'hyperactivité dopaminergique semble acceptée par la plupart des auteurs. Les afférences dopaminergiques seraient intactes mais arriveraient sur un striatum dépeuplé en cellules, induisant un "hyperfonctionnement dopaminergique relatif". Ceci explique l'efficacité des neuroleptiques sur le mouvement choréique (Gordji, 1994 b).

Depuis longtemps, l'halopéridol à faibles doses (3 à 6 mg par jour) est le traitement de choix des mouvements choréiques (Petit, 1969; Delwaide et Gonce, 1995). L'effet sur le mouvement anormal est plus spectaculaire chez les malades dont l'évolution clinique est plus récente (Petit, 1969; Gordji, 1994 b), car au cours de celle-ci, les troubles moteurs se modifient : le mouvement anormal s'atténue et la rigidité augmentent, les neuroleptiques deviennent moins efficaces, voire même délétères (Delwaide et Gonce, 1995). La clozapine et la rispéridone, deux nouvelles molécules dites "neuroleptiques atypiques", ont été évaluées avec succès dans le traitement des mouvements anormaux de la maladie de Huntington, avec une efficacité égale à celle de l'halopéridol mais avec une meilleure tolérance, notamment au niveau de la rigidité (Reveley et al, 1996; Safferman et al, 1994).

- Le traitement de la rigidité et du ralentissement moteur :

Ces deux symptômes qui sont essentiellement constatés dans les formes juvéniles de la maladie de Huntington, répondent aux

traitements antiparkinsoniens : agonistes de la dopamine comme la lévodopa, la carbidopa ou la bromocriptine (Gordji, 1994 b; Purdon et al, 1994).

b– Le traitement des manifestations psychiatriques : (Petit, 1969; Gordji, 1994 b; Purdon et al, 1994; Delwaide et Gonce, 1995)

– Les troubles du caractère :

Les neuroleptiques sédatifs et les benzodiazépines sont les plus utilisés dans cette indication.

– Les troubles psychotiques :

Ils répondent bien aux traitements neuroleptiques habituellement utilisés dans cette indication.

– Les troubles de l'humeur :

Les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase sont les plus utilisés dans le traitement des états dépressifs. Leurs effets apparaissent spécifiques des signes somatiques de la dépression, avec relativement peu d'effets sur l'humeur tel que la perte d'estime de soi ou le désespoir. Les états maniaques francs ou atténués répondent au traitement neuroleptique, le lithium est utilisé dans le traitement et la prophylaxie des troubles récurrents.

– L'altération cognitive :

Aucune chimiothérapie actuellement disponible n'est efficace sur le traitement de l'atteinte cognitive huntingtonienne, mis à part le

traitement antidépresseur sur les dépressions pseudodéméntielles que l'on rencontre également dans cette maladie.

c- La recherche pharmacologique :

En dehors de la dopamine, les recherches ont été effectuées sur l'acétylcholine et sur l'acide gamma-amino-butyrique. Malgré un optimisme initial, les limites de ces traitements sont maintenant connues, les essais de ces deux molécules ont été décevants, tant en raison d'un manque d'efficacité, que d'effets secondaires inacceptables pour le gain clinique obtenu (Gordji, 1994 b).

Un espoir est permis avec les antagonistes du NMDA qui ont été impliqués dans la diminution des effets neurotoxiques de l'acide 3-neutropionique. Ils ont été utilisés avec succès dans les tentatives de ralentissement de la progression de la maladie, mais leur utilité a été remise en question par leurs effets secondaires atteignant les fonctions cognitives (apprentissage et mémoire). Cependant, des "ajustages" de ces traitements sont en cours, permettant de penser qu'ils pourront constituer une thérapeutique d'avenir (Purdon et al, 1994).

2- LES GREFFES NEURONALES :

Cette voie de recherche, appelée également thérapie tissulaire, consiste à introduire des neurones foetaux dans le système nerveux central, qui en se développant, vont remplacer les neurones adultes déficients. L'intérêt de cette technique est sa capacité à compenser anatomiquement et physiologiquement un déficit neuronal installé. Les résultats de xéngreffes réalisées dans un modèle excitotoxique de maladie de Huntington chez le singe, montrent que les neurones implantés dans le striatum lésé, sont capables de se substituer à la "circuiterie" strato-pallidale déficiente, et de restaurer dans une certaine

mesure le contrôle GABA-ergique inhibiteur du striatum sur le pallidum. Ces données animales prometteuses ont inspirées des essais de greffes chez des malades huntingtoniens, mais les résultats n'ont pas encore été publiés (Lisovoski, 1994; Purdon et al, 1994).

3- LE TRAITEMENT CHIRURGICAL :

Actuellement anecdotique, il a été tenté avant l'avènement des neuroleptiques, surtout quand les mouvements choréiques étaient importants. il s'agissait d'une chirurgie stéréotaxique (Petit, 1969) : pallidothalamothomie, coagulation du pallidum. Les résultats étaient plutôt décevants, prédisant les découvertes ultérieures : les lésions neurologiques ne sont pas limitées au striatum.

Ainsi, les neuroleptiques restent la thérapeutique la plus utilisée dans la maladie en raison de ses nombreuses indications. Les variations de neuromédiateurs ne sont en fait que des épiphénomènes d'une atteinte neuronale non encore complètement élucidée, l'échec de tentatives de ces traitements en apporte la preuve. Les trois voies d'avenir semblent être les antagonistes du NMDA, les thérapies cellulaires, ainsi que la thérapie génique qui en est à ses débuts dans la maladie de Huntington. Le traitement n'est qu'une partie de la prise en charge du malade et de sa famille qui s'appuie également sur d'autres axes :

B- SUIVI DU MALADE ET SOUTIEN FAMILIAL :

Affection familiale s'il en est, la maladie de Huntington ne peut laisser la famille indifférente en raison de ses manifestations cliniques et de son origine génétique qui unit tous ses membres, malades ou non. Ces caractères particuliers induisent des réactions familiales pathologiques (Ranouil, 1972), mais aussi de

l'entourage extra-familial. Les difficultés les plus fréquemment rencontrées par le patient sont : – Une perte progressive de la qualification professionnelle

- Une perte de son emploi
- Le divorce
- L'éloignement du milieu familial, même des enfants
- Des difficultés judiciaires.

Puis apparaît l'état de dépendance dû à l'altération physique et cognitive. Les liens familiaux atteints, l'intervention des milieux éducatifs est nécessaire, ainsi que l'hospitalisation. Le malade sans aucun repère va séjourner à vie en institution psychiatrique (Petit, 1969; Ghit, 1989).

En raison de cette "logique de désocialisation", l'équipe habituée à la prise en charge de ces patients a un rôle à jouer afin de maintenir le plus longtemps possible le malade dans son milieu familial et professionnel, car l'expérience prouve que les malades huntingtoniens les plus entourés par leur famille et soutenus dans leur travail, sont les plus adaptés malgré leurs mouvements anormaux et leur affaiblissement intellectuel (Petit, 1969). Plusieurs axes interviennent :

1- LE SOUTIEN DU PATIENT :

A côté du traitement médicamenteux, il existe un certain nombre de mesures aussi importantes dans la prise en charge du malade (Ghit, 1989; Purdon et al, 1994) :

- Le soutien psychothérapeutique : pour prendre en compte l'individu, dédramatiser, écouter ses plaintes, en se mettant à sa vitesse d'élocution, ce qui permet de se rendre compte, malgré les apparences, qu'il a encore quelque chose à dire...
- L'évaluation régulière de l'autonomie, en sachant proposer une hospitalisation afin de soulager la famille de temps à autre

- Une rééducation de la mémoire, pour assurer le maintien des acquis, lutter contre l'incurie, inciter à l'hygiène

- Une rééducation des gestes par les kinésithérapeutes et de la parole par les orthophonistes.

- Une aide à la gestion des repas, en particulier de l'ingestion, qui permet de limiter le nombre de fausses routes.

2- ECOUTER, SOUTENIR ET INFORMER LA FAMILLE :

a- Ecouter la famille qui fait part de ses difficultés :

Les conjoints font plus facilement face aux troubles du comportement lorsqu'ils ont réalisés que ceux-ci sont en relation avec un trouble organique. Les modifications de personnalité et le déclin intellectuel sont considérés comme étant les manifestations les plus pénibles pour l'entourage, beaucoup plus que l'état physique. Les personnes prenant en charge le malade, rencontrent des difficultés au début devant le refus par le malade des aides extérieures. Ces problèmes sont atténués lorsque les malades sont plus âgés, avec un comportement plus passif, même si la prise en charge de l'état physique reste lourde.

b- Soutenir et informer :

– Informer sur les aides extérieures :

Celles-ci permettent d'aider la famille à supporter et à conserver le malade à domicile. Plusieurs possibilités sont envisageables (Coterelle, 1994; Ghit, 1989; Ranouil, 1972; Turpin, 1994 c) :

- Les régimes de protection judiciaire quand le malade devient incapable physiquement ou mentalement de gérer ses biens. Selon la gravité du handicap, on aura recours à la sauvegarde de justice, à la curatelle ou à la tutelle.

- Les démarches essentielles à effectuer dans l'intérêt de la personne handicapée :
 - Demande de pension d'invalidité auprès de la caisse primaire d'assurance maladie, si le malade a exercé une activité professionnelle.

 - Demande d'allocation d'adulte handicapé si la personne n'a jamais travaillé, demande d'allocation tierce personne, de carte d'invalidité auprès de la COTOREP (Commission Technique d'Orientation et de Reclassement Professionnel).

- Les aides à domicile sont destinées à soutenir les familles qui désirent garder le plus longtemps possible à leur domicile leur proche handicapé :
 - Aide ménagère
 - Soins infirmiers et d'hygiène
 - Auxiliaires de vie
 - Gardes- malades

- Hospitalisations à domicile.

- L'hébergement temporaire : quand le maintien à domicile devient particulièrement lourd pour la famille, il est nécessaire de proposer un accueil temporaire afin de leur permettre de "souffler".

- L'hébergement définitif est proposé quand le maintien à domicile devient impossible. Il sera parfois nécessaire de déculpabiliser la famille d'avoir à effectuer une telle démarche :

- Placement en service de long séjour pour les personnes de plus de soixante ans.

- Placement en établissement spécialisé pour les personnes de moins de soixante ans.

C'est à ce niveau que l'on rencontre le plus de difficultés : il n'y a pas assez d'établissements pour accueillir les personnes concernées. Souvent il n'y a pas d'autres choix qu'une hospitalisation dans un service de psychiatrie qui n'est pas le lieu adapté aux besoins de la maladie de Huntington.

– Informer sur l'existence d'associations de familles de malades :

Elles sont très développées dans les pays anglo-saxons, et rassemblées au sein de l'Association Huntington International, elles sont présentes pour soutenir les familles, fournir des

informations sur les aides, sur la nature génétique de la maladie, ainsi que sur le test prédictif.

Ainsi, une meilleure organisation de la vie quotidienne, des aides à domicile, des séjours temporaires dans des établissements ayant une expérience de la maladie, sont d'une grande utilité pour les malades et leurs familles. Mais lorsque l'état clinique ou la situation familiale nécessite un placement durable, un lieu adapté est souvent difficile à trouver pour des patients encore jeunes. La création de centres spécialisés est souhaitable, comme l'ont montré plusieurs expériences dans les pays anglo-saxons (Petit et Pasquier, 1994).

C- PRISE EN CHARGE DU DIAGNOSTIC PREDICTIF :

On savait que 50% des individus à risque (descendants d'un malade Huntingtonien) étaient porteurs du gène et que la maladie devenait évidente après l'âge de la reproduction. Le conseil génétique était limité à l'explication des règles mendéliennes et sur les possibilités d'interruption de grossesse ou d'adoption pour les individus à risque (Petit, 1969; Delwaide et Goncè, 1995). Dès 1983, lorsque la localisation du gène a été connue, une méthode indirecte de diagnostic prédictif devenait possible dans la mesure où des prélèvements étaient effectués chez plusieurs membres malades et sains de la famille. Il n'y avait aucune raison médicale justifiant un tel test prédictif en l'absence de toute thérapeutique à visée préventive. Et pourtant, les associations de familles de malades souhaitaient que cette possibilité de connaître son statut génétique soit offerte à un adulte à risque qui en fait la demande. Pour la première fois dans l'histoire de la médecine, la réalisation d'un examen biologique repose sur le choix d'un sujet de savoir s'il est ou non porteur d'une anomalie génique dont la présence signifie l'apparition ultérieure certaine de la maladie. S'agissant d'un droit de l'individu d'un type nouveau, encore fallait-il définir les modalités de son exercice (Petit, 1995).

1- REGLES ETHIQUES LIEES A LA PRATIQUE DU TEST PREDICTIF

(Delwaide et Gonce, 1995; Petit, 1995; Petit et Agid, 1994; Petit et Pasquier, 1994; Purdon et al, 1994; Turpin et Lucotte, 1994) :

Parallèlement à la mise en place des techniques propres à la réalisation du test, une réflexion éthique s'est développée par rapport à la pratique de tels tests, dont les conclusions furent adoptées en 1989 tant par le groupe de recherche de la Fédération Mondiale de Neurologie que par l'Association Huntington International regroupant les associations de familles. Le comité consultatif national d'éthique de France a approuvé en 1991 un document sur les problèmes éthiques posés par les diagnostics génétiques dans les maladies autosomiques dominantes et, en particulier la maladie de Huntington. Ce document précise que quatre principes éthiques servent de base à la pratique clinique :

- Le bénéfice pour le sujet demandeur mais aussi pour les membres apparentés.

- L'exigence d'autonomie : respect du droit de l'individu à prendre une décision informée sur la pratique d'un examen pouvant révéler la présence d'un gène muté.

- La confidentialité vis à vis d'autres membres de la famille et vis à vis de tiers.

- La justice, l'égalité dans les possibilités d'accès à ces tests dans le cadre du système de protection sociale.

2- A QUI S'ADRESSE LE TEST ? :

Il s'adresse à des sujets à risque, volontaires, majeurs et informés : C'est une possibilité offerte à un sujet qui souhaite ou ne souhaite pas connaître avec plus de précision son risque d'être porteur de l'anomalie, l'intérêt pour le sujet est qu'il puisse en tirer les conséquences pour son avenir personnel, conjugal et éventuellement de futur parent. Depuis la création des CCPPRB en 1994 (Comité Consultatif pour la Protection des Personnes se Prêtant à la Recherche Biomédicale), les règles éthiques ont été renforcées. En ce qui concerne la maladie de Huntington, il est admis que le test peut être effectué avec l'autorisation écrite du patient, au cours de l'évolution de la maladie, surtout si la clinique est atypique et l'histoire familiale imprécise ou inexistante. La pratique du test doit s'entourer de grandes précautions avec l'accord écrit non seulement du patient mais de ses descendants qui deviendraient sujets à risque en cas de présence de l'anomalie génique.

3- DEROULEMENT PRATIQUE DU TEST :

Il s'effectue en trois phases :

a- La phase de pré-test :

Elle est d'une durée souhaitable de trois à six mois, au minimum un mois chez des sujets très informés. plusieurs entretiens sont effectués entre l'équipe médicale et la famille pour la délivrance d'informations sur la maladie, sur le test et ses conséquences. Le but de cette étape est aussi d'éclaircir la demande du sujet volontaire et d'aboutir à la décision de faire ou de ne pas faire le test.

b- La phase de prélèvement et d'analyse :

Si le sujet à risque a donné une suite favorable, le prélèvement sanguin du sujet est effectué pour analyse de l'ADN. Depuis la découverte de l'anomalie génique, il est devenu théoriquement possible de repérer sans étude familiale les porteurs de l'anomalie. Cependant, la différence entre le nombre de répétitions du triplet CAG du sujet normal (jusqu'à trente quatre) et du sujet atteint (à partir de quarante deux) est faible et peut rendre les résultats de liaison encore utiles, nécessitant les prélèvements d'autres membres de la famille si cela était nécessaire. Il faut en informer le sujet demandeur et sa famille avant la pratique du test.

Les tests doivent être pratiqués dans un laboratoire garantissant le meilleur niveau technique, lié à un centre universitaire réunissant une équipe pluridisciplinaire. Le conseiller génétique communique personnellement et oralement le résultat du test à la personne qui en a fait la demande, indiquant que le risque d'être porteur de l'anomalie génique est passé de 50% à plus de 99% (nombre de répétitions supérieur à quarante deux) ou à moins de 1% (si le nombre de répétitions est inférieur à trente quatre). Dans la zone d'incertitude, le diagnostic indirect par étude du chromosome familial donnera un pourcentage de risque de plus de 95% ou de moins de 5%.

c- La phase de post-test :

Essentielle dans un but évident de soutien, le contact se fait dès la première semaine qui suit le résultat. Le suivi est effectué selon des modalités qui ont été décidées avec le demandeur avant la pratique du test et quelque soit son résultat.

4- LE TEST PRENATAL :

Il est proposé à un couple qui veut éviter de mettre au monde un enfant porteur de l'anomalie génique et qui a l'intention d'effectuer une interruption de grossesse si le risque pour le fœtus d'être porteur du gène est élevé. Si le couple a décidé de mener la grossesse à terme, il n'y a pas de raison d'effectuer un test prénatal.

Si le parent à risque n'a pas eu le test prédictif, la demande du test implique le parent et l'enfant attendu, les conditions requises sont alors celles décrites dans le test prédictif avec une phase de pré-test raccourcie à un mois. Au cas où le parent à risque ne souhaite pas connaître son statut génétique, un "test d'exclusion" permet de dire si l'enfant attendu n'est pas porteur du gène, ou à un risque de 50% identique à celui du demandeur.

Techniquement, l'analyse de l'ADN du fœtus se fait après prélèvement de liquide amniotique d'un embryon de quelques semaines.

5- RESULTATS DE L'EXPERIENCE DE CENTRES PRATIQUANT LE TEST PREDICTIF :

Des résultats obtenus par les équipes des Etats-Unis, du Canada, de Grande-Bretagne ou des Pays-Bas, montrent des points communs :

- Un nombre important de demandes inappropriées
- Un refus des membres de la famille de prélèvements sanguins pour analyse de leur ADN.
- Une majorité de demandes féminines et un haut niveau d'éducation
- Dans deux tiers des cas, la réponse est un risque inférieur à 5% : est-ce que ceux qui demandent le test pensent qu'ils n'ont pas l'anomalie génique ou qu'ils ont dépassé l'âge de début des membres de leur famille ?

- 70% des sujets à risque se déclarent en faveur du test, mais seulement 13% le demande, la majorité préfère vivre dans l'ignorance plutôt que dans la certitude d'une mort prochaine.
- Le rôle du conjoint est important car le résultat du test conditionne son propre avenir, la moitié d'entre eux pensent que leur accord devrait être nécessaire pour la pratique du test.

Puor conclure, les progrès réalisés dans la prise en charge du malade et de sa famille, sont dûs aux enquêtes systématiques qui ont permis de connaître toutes les familles de malades d'une région donnée : la relation et la confiance s'installent, la prise en charge du malade et les mesures prophylactiques peuvent être mises en place. De telles enquêtes ont d'ailleurs été le point de départ de travaux sur la maladie de Huntington. C'est le cas de plusieurs études réalisées le plus souvent dans les pays Anglo-Saxons où les associations de familles de malades sont développées, créant un lien entre les familles et les médecins.

**IIEME PARTIE : LA PLACE DE
LA MALADIE DE HUNTINGTON
PARMI LES DEMENCES.**

Nous avons évoqué dans la première partie de ce travail que les malades souffrant d'une maladie de Huntington, étaient atteints au cours de l'évolution de leur affection, d'une altération cognitive particulière, constante, rattachant cette dernière à la notion de démence. Dans cette deuxième partie, nous allons discuter de l'opportunité d'un tel rapport en essayant de répondre à la question : peut-on parler de démence dans l'évolution de la maladie de Huntington ?

Avant de pouvoir y parvenir, il nous semble nécessaire de rappeler la définition actuelle du concept de démence, après en avoir dressé brièvement l'historique.

I- HISTORIQUE : EVOLUTION DU CONCEPT DE DEMENCE DE L'ANTIQUITE AU DSM IV :

En ce qui concerne la démence au sens large, il semble utile de se poser la question sur le mot lui-même, c'est-à-dire de ses origines et l'évolution de son aire sémantique, ce qui est d'autant plus difficile ici car le mot démence à trois sens différents. En ce qui concerne sa partie médicale, nous allons étudier son évolution qui suit de façon caricaturale les progrès de la médecine. -

A- LE MOT DE DEMENCE : (Lanteri-Laura, 1991)

Il semble bien établi que ce terme constitue un emprunt que le français a fait au latin *dementia* vers la fin du XIV^{ème} siècle, période où le vocabulaire de notre langue s'enrichit de multiples transcriptions plus ou moins directes des textes classiques de la latinité, avec des modifications phonologiques minimales.

En latin, *dementia* était forgé sur un préfixe à signification privative, et sur un substantif dérivé de *mens* (âme, esprit, intelligence). *Dementia* devenait synonyme "d'extravagance", "d'égarement", mais aussi de "folie" dans le sens le plus large.

En français, démence s'emploie dans le langage courant et dans la langue juridique avec l'acception de "folie", équivalence qui a toujours lieu, et dans le vocabulaire médical avec une évolution sémantique que nous préciserons. Nous allons maintenant détailler séparément ces trois sens d'un même mot, qui semblent coexister sans se connaître :

1- LA DEMENCE DANS LA LANGUE COURANTE :

Dans le langage habituel, démence et folie sont souvent confondues et veulent indiquer les singularités de convictions, les bizarreries de conduites, les extravagances en tout genre, ce que la locution contemporaine "c'est démentiel !" indique clairement.

2- LA DEMENCE AU SENS JURIDIQUE :

Esquissé par le Code Napoléon et développé par le Code de 1810, le sens juridique du mot démence est le même actuellement : "il n'y a ni crime ni délit, lorsque le prévenu était en état de démence au temps de l'action". C'est pourquoi E. Littré et Ch. Robin font cette remarque : "pour le Code, la démence est non l'affaiblissement intellectuel mais tout état mental qui enlève à l'individu son libre arbitre" (1878).

3- LA DEMENCE DANS LE VOCABULAIRE PSYCHIATRIQUE :

Le terme a connu une évolution sémantique notable, avant de se fixer vers la fin du XIX^{ème} siècle et les débuts du XX^{ème} siècle. Nous devons maintenant rappeler les moments les plus significatifs de cette évolution.

B- HISTOIRE DE LA DEMENCE DANS LA PSYCHIATRIE MODERNE :

(Lantéri-Laura, 1991; Léger, 1996)

1- L'EPOQUE DE L'ALIENATION MENTALE :

Au XVI^{ème} et au XVII^{ème} siècle, l'aire sémantique à laquelle correspond le terme de démence (incluant les altérations de la mémoire, de l'imagination et de la raison) a commencé à se développer avec les travaux de Cosin (1592), Adams (1615) et Willis (1684). C'est au XVIII^{ème} siècle et jusque vers les années 1850-1860 que la notion de démence fait appel au paradigme de l'aliénation mentale qui rassemble alors l'ensemble de la psychiatrie. Pendant cette période, deux auteurs ont particulièrement marqué l'histoire de la démence :

a- La démence dans l'oeuvre de Pinel :

Le terme de démence a été utilisé la première fois par Pinel en 1785 dans sa traduction du livre de Cullen "Institutions de médecine pratique", il le reprendra en 1797, l'intégrant dans le vocabulaire médical français. Il emploie le terme "de démence ou abolition de la pensée" pour dénommer l'un des quatre aspects que peut prendre l'aliénation mentale, à côté de la manie, de la mélancolie et de l'idiotisme. Il précise que, si, pour le maniaque, le jugement est erroné, la pensée, la parole et les actes demeurent en accord avec ce jugement bien qu'erroné, tandis que pour le dément, le jugement n'existe plus, les idées demeurent isolées, sans lien associatif entre elles, avec des paroles incohérentes et un désordre permanent des actes, des attitudes et des discours.

b- La démence dans l'oeuvre d'Esquirol :

Il apporte des précisions dans les descriptions de Pinel et il propose une définition : "la démence est une affection cérébrale

ordinairement sans fièvre et chronique, caractérisée par l'affaiblissement de la sensibilité, de l'intelligence et de la volonté. L'incohérence des idées, le défaut de spontanéité intellectuelle et morale sont les signes de cette affection. L'homme qui est dans la démence a perdu la faculté de percevoir convenablement les objets, d'en saisir les rapports, de les comparer, d'en conserver le souvenir complet, d'où résulte l'impossibilité de raisonner juste".

Selon lui, son évolution peut être aiguë ou chronique, elle doit être la résultante de nombreuses maladies tant organiques que psychiques. Elle est ainsi opposée à l'idiotie qui est congénitale. C'est à cet auteur que l'on doit la phrase célèbre : "l'homme en démence est privé des biens dont il jouissait autrefois, c'est un riche devenu pauvre. L'idiot a toujours été dans l'infortune et la misère. L'état de l'homme en démence peut varier, celui de l'idiot est toujours le même" (1838).

Ces quelques phrases montrent bien qu'Esquirol commence à élaborer un travail sémiologique en se référant à une vie mentale normale caractérisée par le jeu harmonieux des facultés (attention, mémoire, jugement...).

2- L'EPOQUE DES MALADIES MENTALES :

Entre les années 1850-1860 et la première guerre mondiale, la référence fondamentale va changer. On va passer peu à peu de l'aliénation mentale aux maladies mentales. Les connaissances progressent et les discussions aussi : l'origine organique ou psychique va partager les auteurs du XIX^{ème} siècle. C'est à cette époque qu'apparaissent les notions de démence vésanique et de démence précoce.

a- Les démences vésaniques :

Pour Bayle, c'est l'aliénation mentale qui conduit à la démence. Parlait-il de l'évolution de certains délires organisés ou nommait-il ainsi ces formes de schizophrénies déficitaires que certains auteurs appelaient démence précoce ? Toujours est-il que ce point de vue a servi de base à la notion de démence vésanique qui était la dernière phase d'évolution de certains délires, marquée par une désagrégation intellectuelle. On ne la constatait pas dans le délire d'interprétation de Sérieux et Capgras (1909), mais elle compliquait volontiers la Psychose Hallucinatoire Chronique de G. Ballet (1911). S'agissait-il d'une évolution propre au génie évolutif des délires chroniques, ou plus simplement d'un état démentiel lié à l'âge chez des malades délirants chroniques devenus vieux ? La locution paraît désuète mais le problème reste entier.

b- la démence précoce :

Morel, qui se réfère à sa théorie de la dégénérescence, pense que la démence devient l'aboutissant de toute maladie mentale ou la conséquence de l'avancée en âge ou de tout autre processus dégénératif. Il utilise le terme de démence précoce pour l'appliquer à une affection qui correspond à la schizophrénie. Cette dénomination sera secondairement utilisée par Kraepelin. C'était donc moins un terme surtout clinique, comme la démence vésanique, qu'un élément étiopathogénique.

c- La démence comme syndrome :

Après les travaux de Pinel et d'Esquirol qui ont permis de dégager les bases d'un syndrome démentiel, Ball (1882) exprime les conceptions de l'époque selon lesquelles la chronicité et l'incurabilité

sont deux éléments constants du syndrome, jusqu'au moment où l'impaludation va changer le pronostic de la Paralyse Générale grâce aux travaux de Von Jauregg.

Peu à peu, à la même période, d'autres chercheurs, psychiatres cliniciens et anatomopathologistes, renonçant à chercher quel pourrait être le vrai sens du mot démence, dégagent un syndrome à partir des aspects sémiologiques les plus clairs de démences liées à l'âge et recherchent quelles sont les localisations cérébrales de lésions que l'on peut corrélérer sûrement avec un tel syndrome. Retenons dans la littérature germanique, Alzheimer (1898, 1910, 1911) mais aussi Binswanger, seul (1864) et avec Siemeling (1901), puis Wernicke (1906) et, dans la littérature française, Klippel seul d'abord (1898) puis avec Lhermite (1904), Marie (1906) et un peu plus tard, Deny (1921) et Truelle (1921). Le syndrome relevait, non pas d'une conception spéculative de l'intelligence ou de la mémoire, mais d'une séméiologie bien définie en rapport avec des lésions surtout corticales, bilatérales et symétriques, avec une dilatation des ventricules latéraux et une atrophie du cortex, touchant ce que, depuis Flechsig (1896), l'on appelait les aires d'association. Ces lésions correspondaient à des étiologies diverses : les plus fréquentes étaient en rapport avec l'âge, soit directement par l'abiotrophie dont on discutera les analogies avec le vieillissement banal, mais aussi avec les lésions de la maladie de Pick et de la maladie d'Alzheimer; soit indirectement par les atteintes vasculaires. Mais l'on reconnaissait aussi les démences de la Paralyse Générale, puis des encéphalites, des intoxications exogènes diverses et des traumatismes, tous états démentiels sans relation particulière avec l'âge du sujet.

Cette rétrospective nous permet de comprendre que l'acception actuelle du terme de démence s'est fixée clairement au début de notre siècle : elle comprend un affaiblissement progressif de la mémoire, de l'attention, de l'orientation dans le temps et l'espace, et du jugement, en rapport avec des lésions corticales bilatérales concernant surtout les aires d'association de Flechsig. Depuis ce moment là, tout autre usage devient obsolète, de sorte que les locutions de démence vésanique et de démence précoce, tout comme celle de démence aigüe, ne peuvent plus relever que d'un passé révolu. Reposer la question de la schizophrénie "non productive" n'a de sens que par rapport à la notion de discordance et non à celle de démence.

Ces travaux vont occuper la place la plus importante dans le groupe des démences, de sorte que la maladie d'Alzheimer va devenir le prototype de toute démence dégénérative quelque soit le degré d'avancée en âge. Pourtant, les rapports entre démence et vieillissement du système nerveux central vont se trouver posés et domineront pendant plus d'un siècle la psychiatrie du sujet âgé qui se cantonnera à affirmer ou à infirmer devant tout trouble du comportement ses rapports avec un processus lésionnel. Même si actuellement il est classique de rattacher la démence à une étiologie particulière, ses relations avec la sénilité s'imposent à tout clinicien, ne serait-ce que par le biais des constats épidémiologiques. D'après les données de l'OCDE sur le vieillissement de la population, la population âgée doit doubler entre 1980 et 2040, suggérant une progression importante des démences dégénératives. Cette prise de conscience explique peut-être que les démences occupent une place de plus en plus importante dans la nosographie psychiatrique.

C- LES DEFINITIONS ACTUELLES DE LA DEMENCE :

Les critères classiques de démence utilisés depuis un siècle sont basés en fait sur les signes et symptômes des démences séniles primitives en général et de la maladie d'Alzheimer en particulier. Plus récemment, l'individualisation des

démences secondaires a amené à séparer des critères constitutifs du syndrome démentiel et des critères spécifiques de telle ou telle étiologie.

Le syndrome démentiel est une entité clinique, reposant sur l'association de symptômes et signes caractéristiques, qui doivent donc être précisés par des critères explicites. Pour la recherche clinique et thérapeutique, l'épidémiologie, mais aussi pour le diagnostic clinique, les critères de démence les plus utilisés sont ceux de l'American Psychiatric Association (DSM) et de l'Organisation Mondiale de la Santé (CIM). Le "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM) des maladies mentales de 1980 (DSM III) a été révisé en 1987 (DSM IIIR), puis en 1994 (DSM IV). Cette dernière version apparaît assez différente des deux précédentes. La Classification Internationale des Maladies, dixième révision, est parue en anglais en 1992 (ICD 10), en français en 1993 (CIM 10), c'est la classification officielle des maladies de l'OMS, le chapitre V est consacré à la Classification Internationale des Troubles Mentaux et des Troubles du Comportement (Orgogozo et Auriacombe, 1995).

Nous allons maintenant aborder les définitions de la démence telles qu'elles sont proposées par ces différentes séries de critères.

1- LA DEMENCE AU SENS DE L'OMS :

Nous utilisons la dernière version de la Classification Internationale des Maladies, la CIM 10, chapitre V :

a- La définition de la démence :

La démence est un syndrome dû à une affection cérébrale, habituellement chronique et progressive, caractérisé par une perturbation de nombreuses fonctions corticales supérieures, telles que la mémoire, l'idéation, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprendre, le langage, et le jugement. Les perturbations

cognitives s'accompagnent habituellement d'une détérioration du contrôle émotionnel, du comportement social ou de la motivation. Lorsque l'on évalue la présence ou l'absence d'une démence, on doit veiller à éviter les faux positifs : une baisse des performances peut être liée à un état dépressif, un état confusionnel, un ralentissement moteur, ou une fatigue physique générale, plutôt qu'à une perte des capacités intellectuelles.

Une démence entraîne une altération manifeste du fonctionnement intellectuel, et interfère avec les activités quotidiennes : se laver, s'habiller, manger, observer une hygiène personnelle minimale, contrôler ses sphincters. Les répercussions de cette altération sur le fonctionnement social, par exemple au niveau de la famille ou du travail, ne sont pas utilisées comme directives ou critères pour le diagnostic car il existe des variations importantes selon la culture, la religion ou la nationalité en termes de travail et de rôles sociaux. La gravité des répercussions sur le travail, la famille ou les loisirs constituent toutefois une indication souvent utile pour préciser la gravité du trouble.

b- Les directives pour le diagnostic :

L'altération de la mémoire porte sur l'acquisition, le stockage et le recouvrement des informations nouvelles, ainsi que la perte des souvenirs récents ou anciens, personnels ou non. Il s'y associe un trouble de l'idéation, la perte de la capacité de raisonnement. La fluidité idéique est diminuée, le traitement des informations est altéré dans la mesure où le sujet éprouve des difficultés croissantes à fixer son attention sur plusieurs stimuli à la fois.

Les symptômes et altérations décrites ci-dessus, doivent être présentes depuis au moins six mois pour que le diagnostic clinique de démence soit assuré.

2- LA DEMENCE AU SENS DE L'"AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION" :

Nous allons étudier ici les caractéristiques de la démence telles qu'elles sont abordées dans le DSM IV, avant d'effectuer une comparaison succincte avec les éditions précédentes et avec la CIM 10.

a- Les caractéristiques diagnostiques :

La caractéristique essentielle d'une démence est le développement de déficits cognitifs multiples qui incluent une perte de mémoire et au moins une des perturbations cognitives suivantes : aphasie, apraxie, agnosie, ou une perturbation dans le fonctionnement exécutif. Les déficits cognitifs doivent être suffisamment sévères pour entraîner une diminution du fonctionnement occupationnel (par exemple : travailler, faire ses courses, s'habiller, se laver, gérer son argent) ou social, et doivent représenter un déclin par rapport à un niveau de fonctionnement cognitif antérieur. Les troubles partagent une présentation symptomatique commune mais sont différenciés selon leur étiologie.

b- Les caractéristiques et troubles associés :

La diminution de la mémoire est nécessaire pour faire le diagnostic de démence. Il existe deux types d'atteinte souvent associées: une altération de la capacité d'apprendre un nouveau

matériel, et/ou une altération de la récupération d'un matériel antérieurement appris.

Les perturbations dans le fonctionnement exécutif sont une manifestation fréquente de la démence, et peuvent être reliées spécialement aux troubles du lobe frontal.

Le fonctionnement exécutif implique la capacité de penser de façon abstraite, et d'initier, de planifier, de séquencer et de stopper un comportement complexe.

La nature et le degré de la diminution sont variables et dépendent de la situation sociale, culturelle, et du niveau d'éducation du sujet.

La démence s'accompagne d'une pauvreté du jugement, la capacité d'introspection est diminuée, les règles et les conduites sociales conventionnelles ne sont plus observées par le patient.

Des symptômes psychiatriques peuvent apparaître comme un comportement suicidaire (fréquent dans les premiers stades de l'altération cognitive), un état dépressif, de l'anxiété, des troubles du sommeil, des idées délirantes (spécialement à thème de persécution), associées ou non à des hallucinations (le plus souvent visuelles), et un état confusionnel qui est fréquemment "superposé" à la démence.

D'autre part, la dépression et l'état confusionnel, peuvent être des diagnostics différentiels de la démence. Ces deux états étant très proches sémiologiquement de cette dernière, les trois entités sont souvent confondues.

La définition de la démence du DSM IV est basée sur un modèle de déficits cognitifs, et ne rapporte pas d'éléments concernant le pronostic: la réversibilité d'une démence est fonction de la pathologie sous-jacente, de la disponibilité et du temps d'application d'un traitement effectif.

3- ESSAI DE SYNTHÈSE DE CES DIFFÉRENTES SÉRIES DE CRITÈRES :

a- Les points communs :

Le syndrome démentiel comprend obligatoirement l'association d'un trouble de la mémoire, et de l'atteinte d'au moins une autre fonction cognitive, d'un degré suffisant pour perturber les activités habituelles du patient, en l'absence de troubles de la vigilance (permettant d'écarter un état confusionnel).

Au plan cognitif, des modifications ont été apportées qui découlent d'une meilleure connaissance de la neuropsychologie des démences depuis les quinze dernières années. La CIM 10 mentionne le trouble du traitement de l'information qui est particulièrement pertinent en clinique, et bien étudié sur le plan neuropsychologique. De même, le DSM IV mentionne un trouble des fonctions exécutives, ce qui n'apparaissait pas dans les éditions précédentes (Orgogozo et Auriacombe, 1995).

b- Les différences entre la CIM 10 et le DSM IV :

L'intérêt qui nous paraît le plus remarquable dans les critères de la CIM 10 est la notion de durée des symptômes de l'altération cognitive : les troubles doivent évoluer depuis au moins six mois pour faire le diagnostic de démence. La durée d'évolution des troubles sert aussi à différencier la démence de l'état confusionnel.

Le DSM IV, qui est le document le plus récent (1994) pour l'aide au diagnostic en psychiatrie, nous paraît avoir des avantages par rapport à la CIM 10 car :

- Les descriptions cliniques du syndrome démentiel et de chaque étiologie sont riches, précises, et semblent plus exhaustives par

rapport aux éditions précédentes et à la CIM 10, soulignant la place de plus en plus importante que prend la démence dans la nosographie psychiatrique.

– Comme dans les éditions précédentes, il est bien spécifié la notion de déclin par rapport à un état antérieur , ainsi que la notion de pronostic. Ces deux critères n'apparaissent pas dans la CIM 10.

– Contrairement aux éditions précédentes qui ne signalaient que des perturbations du fonctionnement social et professionnel comme conséquences du syndrome démentiel (notions très variables selon les pays et la culture), le DSM IV précise que la démence entraîne une perturbation des activités quotidiennes ou sociales, profitant ainsi de l'argumentation de la CIM 10.

A contrario, il est possible de reprocher au DSM IV :

– Une présentation moins claire par rapport aux éditions précédentes.

– Les notions de modifications de la personnalité, ainsi que la présence de symptômes psychiatriques et comportementaux, s'ils ne sont pas absents du DSM IV, ne sont pas clairement exposés si on les compare au DSM III et au DSM IIR.

4- QUELLE PLACE OCCUPE LA MALADIE DE HUNTINGTON PARMICES DEFINITIONS ? :

Tout d'abord, il est utile de préciser que la maladie de Huntington est toujours citée comme cause de démence dans la liste des étiologies de l'OMS et de l'American Psychiatric Association. Dans le DSM III, ainsi que dans le DSM III-R, elle n'est que citée parmi les étiologies, alors que dans le DSM IV et la CIM 10, elle occupe un chapitre à part entière :

– Dans la CIM 10, après un rappel des caractéristiques essentielles de la maladie, il est spécifié que la démence se caractérise au début par une atteinte prédominante du lobe frontal, et que la mémoire est relativement préservée au début de l'évolution.

– Dans le DSM IV, un rappel complet des caractéristiques génétiques (incluant le conseil génétique), cliniques et radiologiques est effectué. Ensuite, les caractéristiques cognitives permettant de rattacher cette maladie à la démence sont exposées :

- Des difficultés mnésiques
- Un trouble du fonctionnement exécutif
- La présence de signes associés : les plus fréquents sont les troubles du jugement, de la parole, et des symptômes psychiatriques.
- La démence est jugée comme étant la conséquence physiopathologique directe de la maladie de Huntington.

Il est d'ores et déjà acquis que la maladie de Huntington, présente une évolution démentielle au sens des définitions actuelles, et du DSM IV en particulier, qui introduit pour la première fois dans une liste de critères diagnostiques, la notion de troubles des fonctions exécutives, qui s'appliquent particulièrement bien à la maladie de Huntington.

II- LA CLASSIFICATION DES DEMENCES :

Jusqu'à ces dernières années, les étiologies dégénératives (au premier rang desquelles se place la maladie d'Alzheimer) et vasculaires ont dominé la nosographie des démences. Parallèlement aux classifications "officielles", la recherche (clinique, neuropathologique et neuropsychologique) a permis d'individualiser un nombre important d'étiologies, et a proposé différentes classifications qui peuvent utiliser des critères de différenciation étiologique, clinique (critères d'âge), anatomiques, ou physiopathologiques (Plas, 1991). Les deux types de classification les plus couramment utilisées sont :

- La classification étiologique : c'est le modèle retenu par l'APA et l'OMS.
- La classification topographique : elle est plus récente, elle fait référence à la compréhension actuelle des mécanismes neuropathologiques et neuropsychologiques issus de la recherche.

A- LA CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE :

Comme dans la définition des démences, nous avons repris les critères diagnostiques du DSM et de la CIM 10.

1- LES CRITERES DE CLASSIFICATION DU DSM :

a- Les éditions DSM III et DSM III R :

Elles sont volontairement rassemblées ici car leur présentation est sensiblement identique. Les étiologies sont énumérées dans la partie définition de la démence.

On distingue dans le DSM III :

- La démence dégénérative primaire
- Les affections du système nerveux central (neurosyphilis tertiaire, les méningites tuberculeuses et fongiques, les encéphalites virales, la maladie de Creutzfeldt-Jakob)

- Le traumatisme cérébral (en particulier l'hématome sous-dural chronique)
- Les troubles toxiques et métaboliques (maladie de Biermer, carence en acide folique, hypothyroïdie...)
- La maladie vasculaire
- L'hydrocéphalie à pression normale
- Des maladies neurologiques comme la chorée de Huntington, la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson, et les états post-anoxiques ou post-hypoglycémiques.

Dans le DSM IIIR, les changements concernent l'appellation des étiologies, celles-ci sont également plus nombreuses :

- La démence dégénérative primaire devient démence dégénérative primaire de type Alzheimer.
- La démence vasculaire devient démence par infarctus multiples.
- Les démences par troubles liés au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et la paralysie supranucléaire progressive (maladie de Steele-Richardson-Olszewski) font leur apparition.

Dans la partie classification du chapitre démences, le DSM III dresse le tableau de la maladie d'Alzheimer qui est dans cette version le modèle unique de la démence dégénérative primaire. Le critère d'âge intervient: elle est de type présénile si elle se déclare avant soixante cinq ans, et de type sénile si elle se déclare après. Par opposition à cette première

catégorie, la démence vasculaire est détaillée, avec la mention qu'il peut exister un tableau mixte, partagé avec la maladie d'Alzheimer.

La classification du DSM III-R est identique au DSM III, mis à part les petites différences de vocabulaire. Dans ces deux éditions, les autres étiologies, pourtant nombreuses, ne sont que citées en exemple.

b- Le DSM IV :

La dernière édition des critères diagnostiques des troubles mentaux de l'American Psychiatric Association, a une présentation radicalement différente (bien que toujours étiologique), car toutes les causes de démence sont détaillées selon un ordre précis, et pour la première fois, la démence de type Alzheimer, ainsi que la démence vasculaire, n'occupent plus la plus grande place de la classification. Celle-ci se présente de la façon suivante :

- Les critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer :

Ils comprennent la définition de la démence du DSM IV associée à des critères spécifiques :

- L'évolution est caractérisée par un début progressif, et un déclin cognitif continu.
- Les déficits cognitifs ne sont pas dûs aux autres causes de démences qui sont citées dans cette classification : la démence de type Alzheimer est un diagnostic d'élimination.
- La perturbation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble psychiatrique "principal", par exemple un trouble dépressif majeur.

- Le critère d'âge de survenue est précisé : début tardif (supérieur à soixante cinq ans) ou début précoce (jusqu'à soixante cinq ans).

- Les symptômes psychiatriques pouvant accompagner le tableau sont détaillés : état confusionnel, délire, troubles du comportement, modifications de la personnalité.

– Les critères diagnostiques de la démence vasculaire :

Ils contiennent la définition de la démence du DSM IV, associée à des critères spécifiques :

- On constate la présence de signes et symptômes neurologiques focaux (par exemple augmentation des réflexes ostéo-tendineux, réflexe cutané plantaire en extension, paralysie pseudo-bulbaire...), ou de preuves paracliniques indiquant une maladie cérébro-vasculaire (par exemple de multiples infarctissements visibles radiologiquement, impliquant le cortex et/ou la substance blanche sous-jacente), qui sont jugés étiologiquement liés à la perturbation.

- Les signes et symptômes psychiatriques sont présents, mais les critères d'âge n'apparaissent plus.

– Les critères diagnostiques de démence due à d'autres affections médicales générales :

A la définition de la démence du DSM IV, sont associés des critères spécifiques :

- L'histoire de la maladie, l'examen physique, ou les examens complémentaires apportent la preuve que la perturbation est la conséquence physiologique directe de l'une des affections médicales générales suivantes :

- Démence dûe à la maladie provoquée par le VIH
- Démence dûe à un traumatisme crânien
- Démence dûe à une maladie de Parkinson
- Démence dûe à une maladie de Huntington
- Démence dûe à une maladie de Pick
- Démence dûe à une maladie de Creutzfeldt-Jakob
- Démence dûe à ... d'autres affections médicales générales qui ne sont pas détaillées, mais juste citées, comme l'hypothyroïdie, l'hydrocéphalie à pression normale, les tumeurs cérébrales, le déficit en vitamine B12...

– Les critères diagnostiques de démence induite par les effets persistants d'une substance :

Associés à la définition, les critères spécifiques sont les suivants :

- Les déficits n'apparaissent pas exclusivement pendant la durée habituelle de l'intoxication par la substance, et persistent après son retrait.

- L'histoire de la maladie, l'examen physique, ou les examens complémentaires apportent la preuve que les déficits sont étiologiquement reliés aux effets persistants de l'utilisation d'une substance.

- Sont cités en exemple : l'alcool, les substances sédatives, hypnotiques, anxiolytiques ou autres.

– Les critères diagnostiques de démence dûe à de multiples étiologies :

La définition de la démence du DSM IV est accompagnée de critères spécifiques :

- L'histoire de la maladie, l'examen physique ou les examens complémentaires apportent la preuve que la perturbation a plus d'une étiologie (par exemple, un traumatisme crânien associé à un abus chronique d'alcool, une démence de type Alzheimer avec développement d'une atteinte vasculaire).

– La démence non spécifiée ailleurs :

Elle répond à la définition de la démence du DSM IV, mais pour laquelle il n'y a pas de preuve suffisante pour une étiologie spécifique.

2- LES CRITERES DE CLASSIFICATION DE LA CIM 10 :

Ils sont sensiblement identiques à ceux du DSM IV en ce qui concerne la démence de type Alzheimer (bien que le terme employé soit celui de maladie d'Alzheimer), ainsi que pour la démence vasculaire. Cette dernière est particulièrement développée et des précisions sont apportées :

- Les fonctions cognitives sont atteintes de manière inégale, l'accent est mis sur les troubles psychiatriques associés et sur les modifications de la personnalité qui semblent particulièrement fréquents dans cette étiologie.

– On distingue la démence vasculaire à prédominance corticale, sous-corticale ou mixte, cette notion de formes topographiques sera détaillée dans le prochain chapitre.

Par contre, les autres causes de démence, comme dans le DSM III et le DSM IIIR, sont réduites "à la portion congrue".

Ainsi, ces critères diagnostiques de type étiologique ont évolués avec le temps, la meilleure connaissance du syndrome a permis de dégager de nombreuses étiologies tout en élargissant la notion de concept de démence qui n'est plus limité aux démences de type Alzheimer ou vasculaires. Cependant, une remarque s'impose : la paralysie supra-nucléaire progressive qui est historiquement à l'origine du concept de démence sous-corticale, donc d'un nouveau type de classification, fait son apparition dans le DSM IIIR, mais disparaît des étiologies du DSMIV !

B- LA CLASSIFICATION TOPOGRAPHIQUE :

D'un point de vue clinique, on distingue deux grandes catégories de syndromes démentiels :

- Ceux en rapport avec une atteinte corticale, dont la maladie d'Alzheimer est le prototype.
- Ceux dûs à une atteinte plutôt sous-corticale, dont un des exemples les plus connus est la maladie de Huntington.

Cette distinction , que nous serons amené à critiquer, reste cliniquement pertinente, et lorsque l'on teste différentes fonctions cognitives, on oppose des "patterns" de performance de type cortical ou sous-cortical. Ce type de classification ne faisant pas appel à des critères histopathologiques, ceux-ci ne seront pas abordés dans l'exposé.

1- LES SYNDROMES DEMENTIELS CORTICAUX (Orgogozo et Auriacombe, 1995 ; Pasquier et Lebert, 1995) :

Bien que dominés par la démence de type Alzheimer, on distingue un deuxième tableau qui a fait l'objet de développements récents : les démences fronto-temporales.

a- Le syndrome temporo-pariétal de type maladie d'alzheimer :

La maladie d'Alzheimer, bien que décrite initialement dans le cadre des démences préséniles, est aussi la plus fréquente des démences séniles de type temporo-pariétal. Jusqu'à présent, aucun examen de laboratoire ou d'imagerie cérébrale, ne permet d'affirmer ce diagnostic qui reste entièrement clinique, ne pouvant être vérifié que par un examen anatomopathologique. La connaissance précise de sa sémiologie neuropsychologique est donc indispensable. Le tableau clinique permet de distinguer :

- Des troubles de la mémoire :

Ils sont souvent les premiers à apparaître. L'amnésie porte d'abord sur les faits récents, se distinguant des troubles de mémoire normaux liés à l'âge, par son intensité et sa progression. Tant que l'oubli porte sur des détails de la vie quotidienne, le trouble n'est pas, ou peu, pris en considération par l'entourage ou par le médecin. Ce déficit mnésique est essentiellement antérograde. C'est lorsque l'oubli gagne des faits plus significatifs, que son caractère pathologique devient évident. Ce stade clinique indique en effet le début de la perte des acquisitions plus anciennes, qui constituent les bases culturelles et sociales de l'individu (mémoire sémantique). L'évocation des souvenirs personnels s'appauvrit, remplacée par le rabâchage inlassable, car

oublié à mesure, des mêmes petits faits et événements du passé. L'oubli massif explique en partie à ce stade la désorientation dans le temps et l'espace. Les troubles mnésiques de la démence de type Alzheimer sont très bien caractérisés sur le plan neuropsychologique, et des tests psychométriques explorant la mémoire sont indiqués en cas de doute sur la nature organique de l'atteinte : les épreuves d'apprentissage de listes de mots, et le test de Buschke sont parmi les plus utilisés pour la mémoire verbale, le test de rétention visuelle de Benton et la figure de Rey, par exemple, sont utilisés pour la mémoire visuelle.

– Les troubles de l'efficacité intellectuelle :

Ils sont moins évidents chez des sujets âgés retraités, car ils sont moins gênants, pendant longtemps, que les troubles de la mémoire et de l'orientation. Ceci explique qu'ils sont en général reconnus plus tard, alors que dans les démences séniles, ils sont souvent les premiers à apparaître, notamment dans l'exercice d'une profession exigeante. On regroupe sous ce terme général les troubles du jugement, de l'attention et de la concentration, ainsi que la difficulté à résoudre des problèmes et à faire face à des situations nouvelles. L'exploration clinique simple repose sur des épreuves telles que :

- La critique d'histoires absurdes
- La résolution de situations pratiques simples
- Des raisonnements logiques.

Ces épreuves ne sont en général altérées, que lorsque la détérioration intellectuelle est assez importante pour perturber certaines activités de la vie quotidienne, ce qui limite leur intérêt

dans certains contextes (maison de retraite par exemple), car des personnes âgées peuvent avoir une déficience intellectuelle profonde sans retentissement fonctionnel si leurs activités sont réduites à un nombre limité de tâches routinières. A l'inverse, une détérioration minimale, non dépistée par ces tests rudimentaires peut rendre impossible l'exercice d'une profession difficile. Dans ces cas, les déficits cognitifs doivent être objectivés par des tests neuropsychologiques appropriés, par exemple :

- Les similitudes et les suites logiques de la WAIS, c'est à dire "Wechsler Adult Intelligence Scale" (Wechsler, 1939).
- Les tests de fluidité verbale.
- Le Trial Making Test qui est un test d'attention et de séquençage (Reitan, 1958).
- Le Wisconsin Card Sorting Test qui est un test de raisonnement et de flexibilité mentale (Nelson SE, 1976).

L'interprétation des résultats doit tenir compte de l'âge et du niveau d'éducation, qui sont les deux facteurs de confusion majeurs, c'est à dire des causes de variation inter-individuelles importantes des performances cognitives en l'absence de démence.

Avec l'évolution de la démence, apparaissent, en plus des troubles mnésiques et des troubles de l'efficacité intellectuelle, des troubles spécifiques du langage, de la gestualité et de la reconnaissance perceptuelle.

– Les troubles du langage ou troubles phasiques :

Le plus caractéristique et le plus précoce est la difficulté puis l'impossibilité à évoquer des mots (manque du mot).

On demande au patient de trouver par lui-même (évoquer) et de nommer des noms concrets de catégories (animaux, légumes, outils...) ou des mots commençant par une lettre imposée.

Ce déficit de fluidité verbale est très précoce dans la démence de type Alzheimer, et peut être quantifié par le Set-test d'Isaacs (Issacs et Kennie, 1973). A un stade plus tardif, le patient ne pourra évoquer aucun mot spontanément, et aura des difficultés à nommer les objets qu'on lui présente, d'abord peu familiers, puis usuels. Apparaissent alors des troubles de l'expression et de la compréhension du langage oral avec des paraphasies, des périphrases, un appauvrissement de plus en plus évident des capacités pour le malade à exprimer une pensée déjà déficiente, et une incapacité croissante à comprendre les messages, puis les consignes, même simples.

– Les troubles de la gestualité ou troubles praxiques :

Souvent plus automatisés que ne peut l'être la communication verbale, les gestes, même les plus élaborés, restent longtemps corrects dans ce type de démence. Mais, dans certains cas, les praxies sont atteintes de façon évidente dès un stade de gravité précoce ou intermédiaire. Une atteinte pariétale bilatérale prédominante est responsable dans ces cas de difficultés à l'imitation de gestes, de troubles constructifs (dans le dessin, dans l'agencement d'objets dans l'espace) et de difficultés dans l'habillage. L'impossibilité d'utiliser des objets usuels (apraxie idéo-motrice) est en principe plus tardive.

– Les troubles gnosiques :

Ils sont définis par l'impossibilité de reconnaître des objets, ou des messages, par la vision, l'audition ou le toucher, en l'absence de trouble sensoriel dans la modalité correspondante, d'aphasie qui empêcherait le patient d'exprimer ce qu'il a reconnu, et de déficit intellectuel général dont ce défaut de reconnaissance ne serait qu'un aspect parmi d'autres. Autant dire que dans la démence de type Alzheimer, les deux derniers de ces critères d'exclusion sont souvent présents. Cependant, il arrive que l'agnosie soit un symptôme prédominant et parfois même inaugural de la démence de type Alzheimer.

– La désorientation mentale:

Elle est le plus souvent fluctuante au début, mais elle dépasse une simple dysmnésie. Les patients ne discriminent plus d'abord les grandes durées (l'année, la saison, le mois), puis les petites durées (le moment de la journée, le jour ou la nuit). La désorientation spatiale est plus tardive sauf en cas de changement de lieu (maison de retraite, hospitalisation) : typiquement est perdue d'abord la notion du grand espace (le pays, la région, la ville), puis celle du petit espace, le patient se perdant alors dans son quartier, puis dans sa maison. La perte de la reconnaissance des personnes touche d'abord les personnes proches, puis les membres de la proche famille. Y contribuent les troubles mnésiques, mais aussi l'aphasie (pour les noms) et l'agnosie (pour les visages : prosopagnosie).

A ce tableau cognitif, s'ajoutent des signes et symptômes psychiatriques. Les plus fréquents sont des troubles de l'humeur, des troubles du comportement, des symptômes psychotiques. L'apathie est plus rare, sauf en cas d'état dépressif surajouté. Les différents symptômes décrits ci-dessus, bien que variables d'un patient à l'autre, sont réunis au sein d'un tableau qui est précisé par un certain nombre de critères opérationnels rassemblés dans les classifications que nous avons étudiées.

b- Le syndrome démentiel fronto-temporal :

Les démences fronto-temporales sont décrites depuis plus d'un siècle, mais sont encore méconnues. Le tableau a été unifié et précisé par Neary et al en 1988. Une description précise a été proposée en 1994 par les groupes de Lund et Manchester. Leur prévalence est estimée à environ un cas pour six maladies d'Alzheimer. Ce syndrome correspond à un certain nombre d'entités distinctes, les étiologies les plus fréquentes sont vasculaires, traumatiques, et la maladie de Pick. Bien que les causes puissent être très différentes, le tableau clinique est très homogène, et il diffère assez nettement des descriptions de la démence temporo-pariétale. On constate que :

- Le début est insidieux, et la progression est lente, avec apparition initiale d'une négligence personnelle, puis de perturbations des conduites sociales avec des signes de désinhibition (comportements sexuels, violence ou jovialité inappropriés), ainsi qu'une perte de flexibilité mentale.
- Il existe souvent une hyperoralité, avec changements d'habitude et de comportements alimentaires dans le sens de l'excès.

- Le comportement est parfois répétitif, de type rituel ou stéréotypé.

- Le langage tend à se réduire, surtout en expression spontanée, on peut également observer une tendance à la stéréotypie verbale, avec des répétitions inlassables des mêmes phrases ou thèmes.

- Les symptômes affectifs peuvent être marqués au début par un aspect dépressif, avec prédominance de l'apathie et de l'indifférence, mais aussi par de la distractibilité et de l'impulsivité.

- Le patient n'a le plus souvent pas conscience de son trouble.

- L'aspontanéité motrice, et, à un stade tardif, l'apraxie de la marche, contribuent à la réduction extrême des activités, manifestation la plus évocatrice de cette entité.

- Il existe en revanche une longue phase de préservation de la mémoire, de l'orientation, et des praxies.

- Les tests neuropsychologiques explorant les fonctions frontales, c'est-à-dire surtout les tests explorant le syndrome dysexécutif (le Trial making test, le Wisconsin Card Sorting Test par exemple), sont touchés de façon prédominante ou exclusive au début.

Comme nous pouvons le remarquer, la présentation comportementale est importante, pouvant égarer le clinicien vers un trouble de l'humeur, ce qui est probablement une des causes de la méconnaissance de ce tableau qui est virtuellement absent des critères diagnostiques les plus récents, comme le DSM IV.

2- LES SYNDROMES DEMENTIELS SOUS-CORTICAUX (Huber et Paulson, 1985 ; Pillon et Dubois, 1987 ; Habib et al, 1989 ; Ceccaldi et al, 1991 ; Gordji, 1994 a) :

Albert et al en 1974, ont été les premiers à définir le concept de démence sous-corticale, à partir du profil d'altération cognitive constaté chez des patients atteints de paralysie supra-nucléaire progressive. Ensuite, Mac Hugh et Folstein, en 1975, ont décrit un modèle similaire de démence chez des patients huntingtoniens. Enfin, Albert (1978), Bowen (1983), Cummings et Benson (1984), ainsi que d'autres auteurs, ont montré des altérations cognitives identiques dans la maladie de Parkinson. Ce concept, issu de l'unité clinique des atteintes cognitives de ces trois maladies dégénératives des noyaux gris centraux, a subi un développement important, et correspond aujourd'hui à un syndrome neuropsychologique à part entière, défini en opposition à la démence corticale dont la maladie d'Alzheimer est la référence. Dans un premier temps, nous allons aborder ses caractéristiques cliniques :

a- Individualisation d'une unité clinique :

Les critères diagnostiques de démence les plus récents, permettent de garder à l'esprit qu'un patient présentant des troubles de la mémoire, des changements de personnalité, et d'autres atteintes cognitives, sera considéré comme dément même s'il n'existe pas de syndrome aphaso-apracto-agnosique.

Deux caractéristiques cliniques principales permettent d'individualiser la démence sous-corticale : la présence invariable de signes neurologiques, associés à un profil particulier de troubles cognitifs.

– Les signes neurologiques :

La présence de signes d'atteinte motrice associée aux troubles des fonctions mentales est caractéristique des démences sous-corticales. Les trois maladies dégénératives qui ont servi de modèle au concept, présentent des troubles moteurs. Hormis les mouvements anormaux (tremblements ou mouvements choréiques) et les troubles du tonus, un certain degré de ralentissement moteur (bradykinésie) est un élément commun à ces affections. En ce qui concerne la maladie de Huntington, les troubles neurologiques ont été détaillés dans la première partie de ce travail.

– Les altérations cognitives :

• Les troubles de la mémoire :

Les difficultés surviennent essentiellement dans le rappel libre, et concernent autant l'évocation des informations récemment acquises que celles connues depuis longtemps. Contrairement à la maladie d'Alzheimer, les capacités de reconnaissance sont préservées par rapport à celles du rappel, et l'indigage améliore les performances observées en rappel libre. Ce type de désorganisation serait secondaire à une incapacité de mettre en oeuvre des stratégies de recherche, que ce soit en mémoire sémantique, et cela à

l'opposé des démences de type Alzheimer où le déficit se constituerait dès le niveau de l'encodage.

• La bradyphrénie :

Elle se définit comme un ralentissement des processus cognitifs, les auteurs la comparent à la bradykinésie dont elle serait l'équivalent cognitif. Le temps de réaction psychomotrice est accru, et lorsque l'on teste ces patients, leurs performances finales sont généralement bonnes, mais il existe un allongement des latences de réponses, ce d'autant que la tâche mentale réalisée est complexe.

• La mauvaise utilisation des connaissances acquises :

Devant un problème donné, ces patients conservent la capacité d'évoquer les éléments pertinents pour sa résolution, mais lorsqu'il s'agit de les utiliser et de réaliser correctement l'épreuve, les difficultés apparaissent. De plus, leurs capacités d'abstraction sont très déficitaires, et une tâche mentale donnée sera réalisée avec d'autant plus de difficultés qu'elle requiert une manipulation de niveau élaboré (intégration, organisation séquentielle...). On retrouve ici le trouble des fonctions exécutives du DSM IV.

• Les troubles de la personnalité :

L'apathie, l'inertie, l'émoussement des affects, voire l'indifférence, sont fréquemment observés. L'entourage rapporte ces changements par rapport à un état antérieur, décrit le patient comme dépressif, évoque la réduction de

ses activités et la perte des motivations. Parfois de l'irritabilité, voire de l'agressivité sont présents. Ces troubles sont très frappants, et sont présents d'une manière d'autant plus nette qu'ils peuvent survenir, contrairement à la démence de type Alzheimer, alors même que la détérioration intellectuelle est peu marquée. Ces caractéristiques ont été particulièrement rencontrées dans les premiers stades de la maladie de Huntington, comme nous l'avons déjà développé.

• Absence de syndrome aphasico-apracto-agnosique :

Contrairement à la démence sénile de type Alzheimer, il n'existe pas d'atteinte des fonctions "spécifiques", du moins quand les formes ne sont pas trop évoluées.

b- Individualisation d'une unité physiopathologique :

L'enjeu du concept de démence sous-corticale n'est pas seulement clinique, il est également physiopathologique, et alimente le débat de la localisation corticale ou sous-corticale des fonctions mentales. Plusieurs questions peuvent se poser :

- Si des affections sous-corticales provoquent des troubles cognitifs, est-ce par l'intermédiaire de lésions sous-corticales associées ?
- Ou bien cela signifie-t-il que les structures sous-corticales elles-mêmes ont un rôle dans les fonctions intellectuelles ?
- Ou encore exercent-elles ce rôle par leur action sur des structures corticales ?

Le tableau démentiel dont il est question dans ces affections sous-corticales, pourrait correspondre à un dysfonctionnement des lobes frontaux. Plusieurs types d'arguments plaident en faveur de cette hypothèse :

- Les premiers arguments concernent la parenté du profil clinique des tableaux de démence sous-corticales et ceux de certains syndromes frontaux.

- Le second groupe d'arguments regroupe d'une part l'importance des liens anatomiques entre les noyaux et le cortex préfrontal, et d'autre part les résultats des études métaboliques qui ont mis en évidence l'existence de perturbations prédominantes au niveau du cortex préfrontal dans les affections dégénératives des noyaux gris centraux.

Les affections pour lesquelles a été décrit un tableau de démence sous-corticale, ont toutes la particularité d'être essentiellement en rapport avec des lésions de structures sous-corticales possédant des connexions privilégiées avec le cortex pré-frontal. Nous étudierons le cas de la maladie de Huntington plus en détail, les deux autres étiologies sont présentées succinctement :

- La paralysie supra-nucléaire progressive est caractérisée par une atteinte dégénérative affectant essentiellement le mésencéphale, les noyaux sous-thalamiques et le pallidum.

- Les lésions dégénératives de la maladie de Parkinson concernent essentiellement le locus niger, les autres

formations pigmentées du tronc cérébral, et de façon plus inconstante, les noyaux gris centraux.

Toutes ces structures sous-corticales se projettent directement ou indirectement sur le cortex frontal, et en reçoivent de très nombreuses afférences comme l'ont montré des travaux expérimentaux réalisés notamment chez le singe. Il existe de véritables ensembles fonctionnels corticaux-sous-corticaux. De façon caricaturale deux sous-systèmes sont clairement individualisés :

- L'un dorsal, prenant son origine dans le cortex préfrontal dorso-latéral, et impliquant le secteur antéro-dorsal du noyau caudé, le pallidum latéral, les noyaux sous-thalamiques, et les noyaux ventral antérieur et médio-dorsal du thalamus.
- L'autre, orbital, comprend le cortex frontal orbitaire, le secteur antéro-ventral du noyau caudé, le pallidum interne, la substance noire, et les noyaux thalamiques.

Dans la paralysie supra-nucléaire progressive et la maladie de Huntington, les lésions siègent essentiellement au niveau des noyaux gris centraux, en particulier dans le striatum. Elles interrompent la plupart des projections à destinée frontale : le cortex préfrontal est "déafférenté".

Dans la maladie de Parkinson, le problème est un peu différent : outre la déplétion dopaminergique nigro-striatale, d'autres systèmes neuronaux ascendants prenant naissance dans la région diencéphalique seraient touchés, impliquant une "démodulation" des programmes corticaux.

Dans les deux cas, il en résulterait une "désactivation" du cortex frontal. Cette conception remet en question l'origine purement sous-corticale des déficits cognitifs et comportementaux rencontrés dans ces maladies, le terme de démence "fronto-sous-corticale" serait actuellement préféré (Ceccaldi et al, 1991 ; Folstein, 1993).

c- Les limites du concept de démence sous-corticale :

- La démence sous-corticale est-elle vraiment une entité à part entière ?

Certains auteurs, dont Whitehouse (1986) est probablement le plus célèbre, ont émis des réserves sur le concept de démence sous-corticale, notamment en ce qui concerne l'individualisation de son profil clinique :

- D'une part, il est clair qu'elle se distingue mal des démences corticales frontales.

- D'autre part, son opposition aux démences corticales est basée essentiellement sur l'existence dans ces dernières, d'un tableau aphaso-apracto-agnosique. On sait qu'il existe des formes de maladie d'Alzheimer où ce tableau n'apparaît que tardivement au cours de l'évolution, et que les premiers troubles peuvent être des changements de personnalité, des troubles du comportement, une réduction des initiatives. Par ailleurs, d'un point de vue anatomique, il existe dans la maladie d'Alzheimer, des lésions sous-corticales affectant le thalamus, les amygdales, la substance innominée, les noyaux du raphé à partir desquels se constituent les afférences cholinergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques du cortex cérébral. Ainsi, une maladie

d'Alzheimer peut avoir des signes d'atteinte sous-corticale. De la même façon, dans la maladie de Huntington évoluée, des lésions corticales autres que frontales sont souvent rencontrées, ce qui indique dans un cas comme dans l'autre, que le processus dégénératif n'est pas exclusif.

– Le problème de la pseudo-démence dépressive :

Le terme de "pseudo-démence" est employé chaque fois qu'un état clinique mime la démence. La dépression est la cause la plus fréquente. L'aspect clinique et le profil neuropsychologique des pseudo-déments dépressifs sont très proche de ceux des démences sous-corticales, pouvant faire évoquer un substratum neuro-chimique ou neuropathologique commun aux dépressions et à la démence sous-corticale, ce qui est particulièrement discuté dans la maladie de Huntington (Folstein, 1991). Ceci conduit sur le plan nosologique à discuter du bien fondé de l'individualisation du concept de démence sous-corticale tel qu'il est défini sémiologiquement aujourd'hui.

Pour conclure, le concept de démence sous-corticale apparaît être utile pour plusieurs raisons :

– D'un point de vue diagnostique, il permet de mieux aborder la sémiologie complexe d'un syndrome démentiel, en facilitant l'analyse des symptômes et l'orientation étiologique.

– D'un point de vue physiopathologique, l'enjeu principal est la question de la participation des structures sous-corticales dans les fonctions intellectuelles, et celle des relations entre ces structures et le

cortex cérébral, en particulier le cortex frontal avec lequel les noyaux gris centraux entretiennent des rapports privilégiés. C'est dans ce sens qu'il a été récemment proposé de remplacer le terme de démence sous-corticale par celui de démence fronto-sous-corticale, privilégiant la notion de circuit à celle de topographie qui est plus restrictive (Lantéri-Laura, 1991).

Des réponses sont apportées par les études neuropsychologiques, neuropathologiques et métaboliques, en particulier pour la maladie de Huntington, problèmes que nous allons aborder maintenant.

III- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DEMENCE DANS LA MALADIE DE HUNTINGTON :

Les connaissances sur les mécanismes de la démence ont beaucoup progressé grâce aux perfectionnements de l'imagerie morphologique, des connaissances neuropsychologiques, et par l'apparition de l'imagerie fonctionnelle. Pour la maladie de Huntington, le but premier de ces recherches n'était pas d'approfondir les connaissances des mécanismes de cette démence, mais plutôt de créer un diagnostic présymptomatique, sinon précoce, dont l'intérêt était d'éviter la transmission de la "tare" aux générations suivantes. Depuis la découverte de l'anomalie génique et la possibilité d'un diagnostic prédictif fiable et pratique, tant les études neuropsychologiques, que de radiologie morphologique ou fonctionnelle, ne servant plus au diagnostic, ont alors permis de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie, en particulier au niveau de l'altération cognitive (Purdon et al, 1994).

la maladie de Huntington est placée dans les démences sous-corticales. Or, son modèle d'altération cognitive est de type frontal. Comment expliquer ce dilemme, si ce n'est en montrant que les signes "frontaux" de l'altération cognitive, sont liés à la pathologie striatale. La physiopathologie de la maladie abordée dans la première partie de ce travail, décrivait essentiellement les liens entre les troubles moteurs et l'altération neuronale, et a démontré l'existence d'un circuit cortico-sous-cortical dont l'atteinte initialement localisée au noyau caudé, était responsable de la symptomatologie neurologique. Cette notion de "circuit" a été imaginée pour expliquer l'altération cognitive de la maladie. Les recherches ont progressé dans différents secteurs :

A- L'IMAGERIE MORPHOLOGIQUE ET FONCTIONNELLE :

Dans les stades avancés de la maladie, la démence est attribuable à des changements dégénératifs étendus dans le cerveau, spécialement du cortex frontal, mais la physiopathologie des changements intellectuels dans les stades précoces de la maladie ne sont pas clairs :

– L'atrophie frontale visualisée en tomодensitométrie, ne prédit pas de façon sûre du degré de la démence, et les études du métabolisme du glucose marqué par tomographie d'émission de positons, ont trouvé des résultats normaux au niveau du cortex frontal, sauf dans les cas avancés (Weinberger et al, 1988). D'autre part, la réduction du flux sanguin cérébral dans le cortex frontal, qui est corrélée avec le déclin intellectuel chez les patients huntingtoniens déments, n'apparaît pas dans les premiers stades de l'altération cognitive (Mayeux et al, 1986).

– Les études montrant une relation entre l'atrophie du noyau caudé et les fonctions intellectuelles sont contradictoires (Weinberger et al, 1998). Par contre, la tomographie par émission de positons, indique une baisse du métabolisme énergétique dans le noyau caudé de façon significative à un stade précoce de l'altération cognitive, indiquant que la détérioration de certaines aptitudes intellectuelles, notamment frontales, sont liées à une perte fonctionnelle au sein du noyau caudé (Mayeux et al, 1986).

– Pour essayer de clarifier le lien entre l'atteinte cognitive et la pathologie striatale, Weinberger et al (1988) ont mesuré sur des patients huntingtoniens et sur des sujets contrôles, le flux sanguin préfrontal et du noyau caudé, lors d'épreuves neuropsychologiques testant les fonctions frontales (Wisconsin Card Sorting Test). Les malades huntingtoniens ont des difficultés pour ce test, contrairement aux sujets contrôles. Il a été trouvé chez les patients huntingtoniens, que lors de la passation du test, le flux sanguin frontal, est corrélé avec le degré d'atrophie du noyau caudé. Plus l'atrophie est importante, plus le flux sanguin frontal est important. Le résultat est interprété comme une

réponse physiologique normale d'un cortex frontal fonctionnel à un blocage au niveau de la tête du noyau caudé dont la majeure partie des afférences vient du cortex associatif préfrontal. Le métabolisme cortical frontal augmente en proportion du degré de "découplément" avec le noyau caudé.

Ces résultats soutiennent le concept de démence sous-corticale : la démence représente une perte de fonction corticale, par le biais d'une pathologie sous-corticale qui est le facteur déterminant par lequel cette fonction est perdue.

B- LA NEUROCHIMIE :

En abordant les démences d'un point de vue neurochimique, il a été remarqué que la perte de l'innervation cholinergique corticale a été particulièrement associée avec les pertes de mémoire rencontrées dans la démence. Ainsi, l'activité de l'acétylcholine-transférase (un marqueur des neurones cholinergiques), mesurée après autopsie dans plusieurs régions corticales de patients présentant une démence de type Alzheimer, est inversement proportionnelle au degré de démence.

Une étude neurochimique a été effectuée dans la maladie de Huntington (Reynolds et al, 1990) à partir de cerveaux de patients huntingtoniens décédés, comparés à des sujets contrôles. Plusieurs molécules étaient testées :

- Le déficit en acétylcholine transférase atteignait 60% dans le noyau caudé de patients huntingtoniens déments, comparé aux non déments. La baisse de l'activité de l'enzyme dans les régions corticales n'était pas significative, alors qu'elle l'est dans la maladie d'alzheimer et significativement reliée au degré de l'altération cognitive.

– Le GABA et le glutamate accusent des baisses significatives de leur activité dans le noyau caudé des patients huntingtoniens déments, par rapport aux non déments.

Ainsi, il existe des déficits neurochimiques significatifs dans le noyau caudé, liés à la démence de la maladie de Huntington, confortant une participation sous-corticale aux troubles cognitifs.

C– LES ETUDES NEUROPSYCHOLOGIQUES :

Les troubles intellectuels font partie intégrante de la maladie décrite par Huntington en 1872. Dès 1909, Léri et Vurpas insistaient déjà sur la baisse des fluences verbales, les troubles attentionnels et mnésiques, la préservation du jugement et le caractère partiel de la démence, "bien plus modérée qu'elle ne paraît à première vue".

La plupart des études générales sur le déficit cognitif de la maladie de Huntington, utilisant des tests neuropsychologiques standardisés, datent des années 70. Ces études ne prenaient pas en compte le retentissement fonctionnel, car les stades de Shoulson et Fahn (1979) ne sont utilisés que depuis les années 80 (Pasquier et al, 1993).

Spécifier les atteintes cognitives de la maladie de Huntington est important pour plusieurs raisons (Huber et Paulson, 1985) :

– Premièrement, plusieurs auteurs ont suggéré que les changements cognitifs discrets dans le fonctionnement de la mémoire, peuvent être la marque du début de la maladie, précédant les signes neurologiques de plusieurs années. Des procédures neuropsychologiques spécifiques pourraient être utiles dans la reconnaissance précoce de la maladie, ayant comme intérêt principal de débiter plus tôt la prise en charge de ces malades.

- Deuxièmement, la connaissance précise de la démence de ces patients, peut fournir des méthodes de rééducation et de mesure du déclin cognitif.
- Troisièmement, comme la démence de la maladie de Huntington n'est pas compliquée, sauf tardivement, par un syndrome aphaso-apracto-agnosique, la maladie peut fournir l'opportunité unique d'étudier la nature des changements de la mémoire.

L'approche traditionnelle en neuropsychologie des démences, était d'utiliser des batteries d'intelligence globale comme la WAIS (Weschler Adult Intelligence Scale) ou le MMSE (Mini Mental State Examination). Cette approche quantitative n'était pas opérante pour distinguer démence corticale/sous-corticale. Ainsi, Butters et al (1978) ont examiné des patients présentant un syndrome de Korsakoff, une maladie de Huntington, et une démence de type Alzheimer. Leur évaluation initiale utilisant le quotient de mémoire du test de Weschler, a échoué pour distinguer ces groupes de patients. Ils ont mis en évidence l'intérêt des aides mnémiques sur la performance de la mémoire des patients présentant une démence de type Alzheimer, comparé à des patients huntingtoniens. Les aides de type verbal ont facilité les performances des patients huntingtoniens, mais pas les autres, en raison de leurs troubles phasiques.

Ces indications, au départ essentiellement théoriques, ont des implications pratiques pour le développement de procédures de diagnostic, d'évaluation de l'efficacité thérapeutique, et pour juger de la réhabilitation (Huber et Paulson, 1985 ; Pasquier et al, 1993 ; Mohr et al, 1995). La WAIS peut être utilisée de deux façons :

- D'une façon quantitative, donnant un niveau global de l'efficience intellectuelle sous forme d'un QI.

– D'une façon qualitative, afin d'apprécier l'atteinte prédominante de certaines fonctions, alors même que le QI est encore dans les limites de la normale. Cette démarche a été utilisée dans les études les plus récentes (Foroud et al, 1995 ; Lundervold et al, 1995 ; Rosenberg et al, 1995).

Comme nous allons le constater, il existe une difficulté pour comparer les études neuropsychologiques entre elles, en raison des types de tests utilisés. D'une façon arbitraire, le choix a été porté sur la distinction entre les études anglo-saxonnes et françaises.

1- LES ETUDES ANGLO-SAXONNES :

a- Utilisation des tests globaux :

Dans les années 80, les tests neuropsychologiques étudiant l'altération cognitive dans la maladie de Huntington, utilisaient encore les échelles globales, couplées aux stades de Shoulson et Fahn, afin de connaître l'impact de l'altération cognitive sur la perte de capacité fonctionnelle. Une étude reflète bien ces notions (Mayeux et al, 1986): quarante huit patients Huntingtoniens ont été examinés à l'aide d'instruments psychométriques (le MMSE, les symptômes dépressifs étaient évalués par deux échelles de dépression, la capacité fonctionnelle était évaluée par l'échelle de Shoulson et Fahn). L'analyse montrait une corrélation significative entre le MMSE et la capacité fonctionnelle, et une corrélation entre cette dernière et les scores aux échelles de dépression. En supprimant les composantes somatiques au sein des échelles de dépression , il n'y avait plus de relation significative entre la dépression et la perte de capacité fonctionnelle. Donc, l'atteinte cognitive est, d'après cette étude, principalement responsable de la baisse fonctionnelle de ces patients.

En étude longitudinale, le déclin fonctionnel progressait parallèlement à l'altération cognitive chez la majorité des patients.

En conclusion de leur travail, les auteurs remarquaient que l'altération cognitive des patients huntingtoniens, discrète en début d'évolution, est mal évaluée par les tests mesurant l'intelligence de façon globale, et nécessite des épreuves spécifiques.

b- Utilisation d'épreuves spécifiques (Foroud et al, 1995 ; Lundervold et al, 1995 ; Rosenberg et al, 1995) :

Les années 90 sont marquées par l'utilisation de tests spécifiques, depuis que l'on sait que ceux-ci peuvent révéler un début d'atteinte cognitive, quand l'intelligence globale est encore d'un bon niveau. Les études actuelles profitent de la découverte génique, pour sélectionner des individus porteurs de l'anomalie, mais encore asymptomatiques cliniquement. Ceux-ci présentent déjà une altération cognitive seulement visible aux tests, c'est quand le patient est encore paucisymptomatique que l'on peut le mieux étudier la neuropsychologie de cette démence car l'atteinte est encore sélective.

Les auteurs utilisent des subtests d'échelle d'intelligence générale, ou des tests spécifiques de certaines fonctions, qui peuvent être rassemblées en 3 "zones cognitives" réputées atteintes dans la maladie de Huntington :

– Les tests neuropsychologiques explorant les fonctions d'attention :

• Le trail making test :

Il mesure la vitesse d'exécution psycho-motrice, la concentration, le balayage visuel, le repérage visuo-moteur

et la flexibilité dans le séquenage. Les erreurs et la rapidité de réponse sont notées.

- Le Symbol Digit Modality Test (Smith, 1982) :

Ce sont les codes de la WAIS. Il mesure l'attention, le balayage visuel et la vitesse visuo-motrice. Une rangée de chiffres de 0 à 9 est présentée avec un symbole pour chaque chiffre. En 90 secondes, les chiffres et les symboles doivent être appariés. Les résultats sont fonction du nombre de chiffres corrects écrits pendant le temps imparti.

- Le block design (c'est un subtest de la WAIS) :

Il mesure l'organisation spatiale et la capacité visuo-motrice. Des modèles de difficulté croissante sont présentés et doivent être reproduits pendant un temps limité, par utilisation de cubes. Les résultats sont fonctions du score et du temps total occupé.

- Les tests mesurant l'apprentissage et la mémoire :

- Le story recall test (c'est un subtest de la WMS ou Weschler Memory Scale) :

Il mesure la mémoire verbale logique. Deux petits textes sont lus. Les questions portent sur le rappel libre, immédiatement (WMS 1), et différé d'une heure (WMS 2). Les résultats notent l'état du nombre moyen d'éléments correctement rappelés.

- Le California Verbal Learning Test (CVLT) :

Il s'agit d'un test de rappel de mots, immédiat et différé, les réactions à l'interférence, et la capacité à catégoriser, sont exploités.

– Les tests neuropsychologiques d'organisation et de planification :

- Le Rupp's test

- Le Modified Card Sorting Test (appelé aussi Wisconsin Card Sorting Test)

- Le Tower of Toronto :

Il s'agit d'un test d'apprentissage de mémoire procédurale, il implique le séquençage, l'organisation, la résolution de problèmes. C'est un test explorant la planification cognitive.

Ces trois tests explorent les fonctions frontales.

– Les résultats : –

- Dans la plupart des études, une échelle d'évaluation des troubles psychiatriques était associée, afin d'éliminer le fait qu'une atteinte neuropsychologique puisse être attribuée à des troubles comme une dépression par exemple.

- La vitesse psychomotrice, l'attention, la concentration sont plus faibles dans les tests les plus complexes.

- L'apprentissage de mots mesuré par le CVLT, montre que les porteurs du gène avaient des scores significativement

plus bas que les non porteurs quand la reproduction active de mots était demandée, mais la reconnaissance de mots était cependant égale dans les deux groupes : c'est le rappel libre qui est altéré, mais pas la reconnaissance.

- Les porteurs du gène utilisaient moins bien le groupement de mots comme support au processus d'apprentissage dans le CVLT (moins bonnes stratégies d'encodage), par comparaison aux non porteurs, indiquant une capacité plus basse de faciliter l'apprentissage par catégorisation.

basse de faciliter l'apprentissage par catégorisation.

- Le rappel d'histoires de la WMS était plus sévèrement atteint chez les porteurs du gène.

- Les résultats au Wisconsin Card Sorting Test, au Tower of Toronto, ainsi qu'au Rupp's test, sont significativement plus faibles chez les porteurs du gène.

Comme nous pouvons le constater, les épreuves sélectionnées montraient des différences significatives entre les deux groupes d'individus, surtout pour les mémoires verbales, ainsi que pour l'apprentissage, l'organisation, l'attention. Ces études contribuent également à impliquer un dysfonctionnement du lobe frontal, quand l'atteinte est strictement limitée au noyau caudé.

Il est possible d'avancer que l'atteinte cognitive, même infraclinique, est un signe précoce de la maladie, devant de plusieurs années les signes neurologiques.

Foroud et al (1995) ont remarqué que chez les porteurs de l'anomalie génique, les performances aux tests étaient inversement proportionnelles au nombre de répétitions du triplet CAG, ce qui aurait tendance à contredire l'hypothèse que dans la maladie il n'y a pas de "dose génétique". Un autre argument est la corrélation significative entre l'âge de début de la maladie et le nombre de répétitions.

Bien que le tableau ne soit pas encore totalement unifié, il est possible de dégager des tests explorant au mieux l'altération cognitive de la maladie de Huntington. Tous les auteurs s'accordent à dire qu'il faudrait des études longitudinales afin de mieux comprendre le développement des déficits cognitifs pour répondre aux questions que se posent les malades : quand vais-je développer les symptômes de la maladie ? Quelle évolution puis-je attendre ?

2- LES ETUDES PSYCHOMETRIQUES EN FRANCE :

L'équipe de Lille (Petit et Pasquier, 1993) a proposé une batterie d'évaluation psychomotrice testant de façon globale les fonctions cognitives et mnésiques d'une population de patients huntingtoniens, dans le but d'en faire un éventuel outil d'évaluation d'efficacité thérapeutique. Les tests utilisés étaient les suivants :

- Le MMSE
- Le test des matrices progressives de Raven ou PM 47 (Raven, 1940) : il s'agit d'un test de raisonnement visuo-spatial, non verbal.

- Les fluences verbales catégorielle et littérale, produites en une minute, sont des épreuves d'accès à la mémoire sémantique, sensibles à la pathologie cérébrale.
- La figure complexe de Rey est un test d'organisation visuo-constructive, de stratégie et d'ajustement perceptivo-moteur, en copie et en mémoire.
- L'épreuve des quinze mots de Rey (Rey, 1970) est une épreuve d'apprentissage sériel d'un matériel verbal non organisé.
- Le subtest de mémoire logique de l'échelle clinique de mémoire de Wechsler (WMS) a pour but d'évaluer les capacités de restitution immédiate d'un récit.
- L'empan de chiffres en ordre direct et inverse (présent dans la WAIS et dans la WMS) est utilisé pour explorer la mémoire à court terme.
- La critique d'histoires absurdes évalue les capacités de jugement.

Les épreuves pour lesquelles les patients obtenaient les résultats les plus éloignés des normes étaient, du test le plus échoué au test le plus réussi : – La reconnaissance des mots de Rey

- La copie de la figure de Rey
- le rappel des quinze mots de Rey
- La fluence verbale
- L'empan de chiffres de la mémoire logique.

La détérioration des fonctions cognitives était plus en relation avec le stade fonctionnel, qu'avec l'évolution, ces deux derniers facteurs n'étant pas liés. Les patients aux stades I et II de Shoulson et Fahn, avaient un MMSE au dessus du seuil d'anormalité généralement admis

(score de vingt cinq). Si leur MMSE était bon, ces patients avaient des résultats inférieurs aux normes aux autres tests, sauf à l'empan et à la mémoire logique. Ces résultats confirment l'idée que les troubles mnésiques précèdent les déficits aux tests d'intelligence générale.

Les épreuves les plus sensibles à la maladie étaient les tests mnésiques, notamment verbaux. Les scores au sub-test de mémoire logique étaient bons, pourtant il est noté un défaut d'organisation du récit, que l'on peut rapprocher des difficultés de stratégie, de résolution de problèmes, précocément rencontrées dans la maladie de Huntington, en relation avec un dysfonctionnement des boucles striato-cortico-frontales.

Pour conclure ce chapitre, on peut avancer que si les mouvements choréiques représentent le trait le plus spectaculaire de la maladie de Huntington, c'est la détérioration mentale qui, défiant jusqu'à présent tout traitement médical, est la plus invalidante. La reconnaissance précoce de celle-ci, passe par des épreuves neuropsychologiques spécifiques, mettant en évidence essentiellement des troubles de l'attention, de la catégorisation conceptuelle, de la capacité d'apprentissage et d'acquisition. Il existe un nombre important d'épreuves standardisées, chaque équipe utilisant celles dont elle a l'habitude, induisant une difficulté d'unification. Malgré cela, l'évaluation de la capacité fonctionnelle, c'est à dire de l'évolution de la maladie, est liée aux performances cognitives du sujet qui sont facilement évaluées par ces épreuves. Il reste actuellement à mieux définir une batterie de tests neuropsychologiques faisant référence, pour en faire un outil de diagnostic précoce, et d'évaluation de l'efficacité de la prise en charge. Il n'existe pas à l'heure actuelle de méthodes publiées évaluant l'intérêt d'une telle démarche.

CONCLUSION

La maladie de Huntington présente trois caractéristiques cliniques principales : une association de troubles neurologiques moteurs, de manifestations psychiatriques essentiellement affectives, ainsi qu'une altération cognitive. Celle-ci est présente dès le début de l'évolution de la maladie (Legrand, 1994 ; Gordji, 1994 a), et même au stade pré-symptomatique (Rosenberg et al, 1995). Elle se caractérise par :

- Des troubles mnésiques qui se manifestent essentiellement dans le rappel, avec difficultés à mettre en oeuvre une stratégie de recherche d'un matériel antérieurement appris et correctement stocké comme l'indique l'amélioration des performances par l'indiçage qui fournit au patient la "clé" de sa mémoire.

- Un ralentissement des processus cognitifs ou bradyphrénie, qui entraîne une performance médiocre des épreuves psychométriques chronométrées.

- Un trouble des fonctions exécutives qui se manifeste par une atteinte de l'intégration et de l'organisation séquentielle des tâches intellectuelles. Il s'agit d'un défaut d'utilisation des connaissances acquises, les patients conservent la capacité d'évoquer les éléments pertinents pour la résolution des problèmes, mais ils sont incapables de les utiliser.

- Des modifications de la personnalité : ils se caractérisent par des troubles de l'attention, par de l'apathie, de l'indifférence. A cela peut s'associer de l'irritabilité et de l'agressivité.

- Une absence dans les premiers stades de l'évolution de troubles phasiques, praxiques et gnosiques.

Ce tableau permet de rattacher l'évolution de la maladie de Huntington à la définition actuelle de la démence qu'en donne le DSM IV et la CIM 10 : une association de troubles mnésiques et de troubles cognitifs d'un degré suffisant pour perturber les activités quotidiennes et/ou sociales de l'individu, représentant un déclin par rapport à un niveau antérieur de fonctionnement intellectuel. Ce profil d'altération cognitive est partagé par d'autres maladies atteignant les noyaux gris centraux comme la maladie de Parkinson et la paralysie supra-nucléaire progressive. Il a donc été avancée une hypothèse sous-corticale au syndrome démentiel (Huber et Paulson, 1985). Cependant, ce tableau d'atteinte cognitive se rapproche de celui observé dans les démences frontales, bientôt appelées démences fronto-temporales (Pasquier et Lebert, 1995) : il partage avec lui le trouble des fonctions exécutives, ainsi que des déficits de l'attention, l'apathie, et l'indifférence.

Ainsi, une atteinte des structures sous-corticales entraîne une perte de certaines fonctions médiées par les structures corticales. Ce lien a été mis en évidence par l'utilisation de tests neuropsychologiques spécifiques (Petit et Pasquier, 1993 ; Foroud et al, 1995 ; Lundervold et al, 1995 ; Rosenberg et al, 1995), qui sont beaucoup plus sensibles aux changements cognitifs discrets en début d'évolution, par rapport aux tests évaluant l'intelligence de façon globale (Mayeux et al, 1986; Petit et Pasquier, 1993). De plus, le lien entre les structures sous-corticales et les structures frontales a été étudié par des études neuropathologiques (Von Sattel et al, 1985) et d'imagerie fonctionnelle (Weinberger et al, 1988).

La notion de l'origine topographique des troubles, se substitue à la notion de réseau cortico-sous-cortical. La démence de la maladie de Huntington serait donc de type sous-cortico-frontale. La notion actuelle de réseaux (Lantéri-Laura, 1991; Orgogozo et Auriacombe, 1995) est aussi à la base de la compréhension des troubles moteurs (Cambier et al, 1989 ; Gordji, 1994 b ; Albin et al, 1989) et affectifs rencontrés dans la maladie (Folstein, 1991), donnant une cohérence à l'ensemble du tableau.

L'utilisation d'épreuves spécifiques évaluant précocément les fonctions cognitives de la maladie de Huntington, viennent de voir le jour depuis qu'il est possible de tester des

patients encore asymptomatiques grâce au diagnostic génétique. La progression des anomalies aux tests neuropsychologiques est proportionnelle à la perte de capacité fonctionnelle des malades, permettant d'espérer que l'on pourra en faire un outil fiable d'évaluation précoce des troubles, et un critère d'efficacité de la prise en charge de ces patients, car il n'existe pas pour l'instant de "batteries neuropsychologiques" consensuelles.

REFERENCES

- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12:336-375.
- American Psychiatric Association. DSM III. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Masson. Paris. 1983.
- American Psychiatric Association. DSM III-R. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Masson. Paris. 1989.
- American Psychiatric Association. DSM IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington DC. 1994.
- Butters N, Sex D, Montgomery K, Tarlow S. Comparison of the neuropsychological deficits associated with early and advanced Huntington's disease. *Arch Neurol* 1978;35:585-589.
- Cambier J, Dehen HX, Masson M. Sémiologie de la motilité. In : "Neurologie", collection Abrégés, 6^{ème} édition. Paris : Masson, 1989:29-65.
- Ceccaldi M, Habib H, Poncet M. Le concept de démence sous-corticale. In : "Démences". Confrontations psychiatriques. Théraplix. Paris 1991. N°33:21-34.
- Chasselet MF. La chorée de Huntington. *m/s*1988;8:492-499.
- Coterelle C. Prise en charge sociale et juridique de la chorée de Huntington. *Sem hôp Paris* 1994,70(29-30):923-926.
- Delwaide PJ, Gonce M. Chorée et balisme. *Encycl Med Chir. Paris, Neurologie* 17010 B-10, 1995, 12p.
- Delwaide PJ, Schoenen J, Gonce M. Les chorées. *Encycl Med Chir. Paris, Neurologie* 17059 A-10, 1979, 12p.
- Folstein SE. The psychopathology of Huntington's disease. In : "Genes, Brain and Behavior". Mac Hugh PR and Mac Kusick VA. New-York : Raven Press1991:181-191.
- Foroud T, Siemers E, Kleindorfer D et al. Cognitive scores in carriers of Huntington's disease gene compared to non carriers. *Ann Neurol* 1995;37:657-664.

- Ghit K. Existe-il une psychopathologie de la chorée de Huntington ? Aspects relationnels et sociaux. Thèse de Médecine, Limoges 1989. N° 156. 180p.
- Gordji A (a). La place de la maladie de Huntington parmi les démences. *Sem Hôp Paris* 1994;70(29-30):886-888.
- Gordji A (b). Le traitement symptomatique de la chorée de Huntington. *Sem Hôp Paris* 1994 ;70(29-30):911-916.
- Husquinet H. La chorée de Huntington à Liège. Analyse de l'ADN et épidémiologie. *Sem hôp Paris* 1994;70(29-30):879-885.
- Habib M, Donnet A, Ceccaldi M, Poncet M. Syndrome de démence sous-corticale. Sémiologie et physiopathologie. *Presse Med* 1989;18(14):719-724.
- Harper PS. The Epidemiology of Huntington's Disease. *Hum Genet*1992;89:365-376.
- Huber SJ, Paulson GW. The concept of subcortical dementia. *Am J Psychiatry* 1985;142(11):1312-1317.
- Isaacs B, Kennie AT. The set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry* 1973;123:467-470.
- Legrand C. Les troubles des fonctions cognitives dans la chorée de Huntington. *Sem Hôp Paris* 1994;70(29-30):889-891.
- Lisovoski F. Transfert de gènes *in vivo* dans le système nerveux central : aspects techniques. Perspectives de thérapie tissulaire dans la maladie de Huntington. *Sem Hôp Paris* 1994;70(29-30):908-910.
- Khalil R. Chorée de Huntington. In : "Les maladies dégénératives du système nerveux". Expansion Scientifique Française, 1982:188-204.
- Lantéri-Laura G. Démence : esquisse d'une lexicographie historique en psychiatrie. In : "Démences". Confrontations Psychiatriques N° 33. Paris : Théraplix,1991:9-19.
- Léger JM. Démence. In : "Les objets de la psychiatrie". L'esprit du temps. Paris. *Sous Presse*.
- Léger JM, Ranouil R, Vallat JN. La chorée de Huntington en Limousin : étude statistique et clinique. *Rev med Limoges*1974, 5(3):147-153.

- Luaute JP. Les conduites suicidaires dans la chorée de Huntington. *Sem Hôp Paris*1994;70(29-30):894-9.
- Lucotte G, Berriche S, Aouizérate A, Loreille O, Gérard N. Nombre de triplets répétés du gène huntingtine dans les familles françaises de chorée de Huntington. *Sem Hôp Paris*1994;70(29-30):903-7.
- Lundervold AJ, Reinvang I. Variability in cognitive function among persons at high genetic risk of Huntington's disease. *Acta Neurol Scand* 1995;91:462-469.
- Mayeux R, Stern Y, Herman A et al. Correlates of early disability in Huntington's disease. *Ann Neurol* 1986;20:727-731.
- Mohr E, Brouwers P, Claus JJ et al. Differential classification of dementia. *Behav Neurol* 1995;8:23-30.
- Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 1976;12:313-324.
- Organisation Mondiale de la Santé. CIM 10. Classification Internationale des Troubles Mentaux et des Troubles du Comportement. Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. Masson. Paris. 1993.
- Orgogozo JM, Auriacombe S. Syndrome démentiel. *Encycl Med Chir (Paris). Neurologie.* 17-023-A-30. 1995:1-5.
- Pasquier F, Cabaret M, Petit H. Etude psychométrique de la maladie de Huntington. *L'encéphale* 1993;XIX:303-311.
- Pasquier F, Lebert F. Etude neuropsychologique des démences fronto-temporales. In : "Les démences fronto-temporales". Rapport de neurologie, Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, Saint-Malo, Juin 1995. Paris: Masson1995:91-100.
- Petit H. La maladie de Huntington. Rapport de neurologie, congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française, Bruxelles sept. 1969. Paris : Masson, 1969.
- Petit H. Tests prédictifs dans la maladie de Huntington. *Médecine et Droit* 1995;14:1-3.
- Petit H, Agid Y. Information sur les conséquences de la découverte du gène de la maladie de Huntington. *Rev Neurol (Paris)*1994;150(5):338-339.

- Petit H, Pasquier F. Maladie de Huntington : Etat actuel des recherches. *Press Med* 1994;23:385-391.
- Plas J. Classification des démences. In : "Démences". Confrontations Psychiatriques. Théraplix. Paris 1991. N°33:21-34.
- Pluot M. Chorée de Huntington : anatomie pathologique. *Sem Hôp Paris* 1994;70(29-30):900-902.
- Purdon SE, Mohr E, Ilivitsky V et al. Huntington's disease : pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Psychiatr Neurosci* 1994;19(5):359-367.
- Ranouil R. Place et signification des troubles psychiques au sein de la famille de l'Huntingtonien. A propos d'une enquête statistique et psychiatrique dans la région du Limousin. Mémoire pour la délivrance du CES de Psychiatrie. Bordeaux, Septembre 1972.
- Raven JC (1940). Matrix tests. *Mental Health*,1:10-18. Manuel des Progressives Matrices. Editions scientifiques et psychologiques, Issy-Les-Moulineaux. 1981, 193p.
- Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Motor Skills* 1958;8:271-276.
- Rey A. Mémorisation d'une série de 15 mots en 5 répétitions. In : "L'examen clinique en psychologie". P.U.F: Paris 1970:141-193.
- Reynolds GP, Pearson SJ, Heathfield WG. Dementia in Huntington's disease is associated with neurochemical deficits in the caudate nucleus, not the cerebral cortex. *Neurosci Letters* 1990;113:95-100.
- Reveley MA, Dursun SM, Andrews H. A comparative trial use of sulpiride and risperidone in Huntington's disease : a pilot study. *J Psychopharmacol* 1996;10(2):162-165.
- Rosenberg NK, Sorensen SA, Christensen AL. Neuropsychological characteristics of Huntington's disease carriers : a double blind study. *J Med Genet* 1995;32:600-604.
- Safferman AZ, Kane JM, Aronowitz JS et al. The use of clozapine in neurologic disorders. *J Clin Psychiatry* 1994;55(9):98-101.

- Sawopoulos S, Golaz J, Bouras C, Constantidis J, Tissot R. Chorée de Huntington. Etude anatomoclinique et génétique de 17 cas. *L'Encéphale* 1990;XVI:251-259.
- Shiwach RS. Psychopathology in Huntington's disease patients. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:241-246.
- Shiwach RS, Norbury CG. A controlled Psychiatric Study of Individuals at Risk for Huntington's Disease. *Br J Psychiatry* 1994;165:500-505.
- Shoulson I, Fahn S. Huntington's disease : clinical care and evaluation. *Neurology* 1979;29:1-3.
- Siabas O. La chorée de Huntington : aspects physiopathologiques et thérapeutiques. Thèse de pharmacie, Lille II 1991.
- Smith A. Symbol digit modalities test, revised. Western Psychological Services, Los Angeles, 1982.
- Tissier I. La chorée de Huntington : évolution à partir des premières manifestations cliniques, à propos de 88 familles françaises. Thèse de médecine; Reims 1994:74p.
- Turpin JC (a). Les formes atypiques de la chorée de Huntington. *Sem Hôp Paris* 1994;70(29-30):872-875.
- Turpin JC (b). Mode de début de la chorée de Huntington. Analyse sur 90 familles Françaises. *Sem Hôp Paris* 1994;70(29-30):866-871.
- Turpin JC (c). La prise en charge de la chorée de Huntington par la famille. *Sem Hôp Paris* 1994;70(29-30):927-930.
- Turpin JC, Lucotte G. Prise en charge pluridisciplinaire du diagnostic pré-symptomatique de la chore de Huntington. *Sem Hôp Paris* 1994;70(29-30):931-932.
- Von Sattel JP, Myers RH, Stevens TJ et al. Neuropathological classification of Huntington's disease. *Neuropathol Exp Neurol* 1985;44:559-577.
- Wechsler DA (1939). The measurement and appraisal of adult intelligence. Williams and Witkins, Baltimore. Echelle d'intelligence de Wechsler pour adultes : WAIS. 2^{ème} édition, Centre de Psychologie Appliquée. Paris, 1970.

– Weinberger DR, Berman KF, Iadarola M et al. Prefrontal cortical blood flow and cognitive function in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1988;51:94-104.

– Whitehouse PJ. The concept of subcortical and cortical dementia : another look. *Ann Neurol* 1986;19:1-6.

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	p. 21
I^{ère} PARTIE :	
<u>ETUDE GENERALE DE LA MALADIE DE HUNTINGTON:</u>	p. 23
<u>I- DEFINITION</u>	p. 24
<u>II- HISTORIQUE</u>	p. 26
<u>III- GENETIQUE</u>	p. 28
<u>IV- HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE :</u>	p. 30
A- <u>NOTIONS EPIDEMIOLOGIQUES</u>	p. 30
B- <u>SEX-RATIO</u>	p. 30
C- <u>AGE D'INSTALATION</u>	p. 31
D- <u>LA DUREE DE LA MALADIE</u>	p. 32
E- <u>AGE ET CAUSE DU DECES :</u>	p. 32
1- <u>L'AGE DU DECES</u>	p. 32
2- <u>LES CAUSES DU DECES</u>	p. 33
<u>V- ETUDE CLINIQUE DE LA FORME COMMUNE :</u>	p. 34
A- <u>LE DEBUT DE LA MALADIE :</u>	p. 34
1- <u>LES SIGNES MOTEURS INITIAUX :</u>	p. 35
a- <u>Les mouvements choréiques</u>	p.35
b- <u>la dysadiadococinésie</u>	p. 35
c- <u>Des anomalies oculomotrices</u>	p. 35

2- <u>LES TROUBLES PSYCHIQUES</u>	
<u>ET COMPORTEMENTAUX :</u>	p. 35
a- <u>Les troubles du caractère</u>	p. 35
b- <u>les états dépressifs</u>	p. 35
c- <u>Les manifestations psychotiques</u>	p. 36
B- <u>LA PERIODE D'ETAT :</u>	p. 36
1- <u>LES ASPECTS NEUROLOGIQUES DE LA MALADIE :</u>	p. 36
a- <u>Le mouvement choréique</u>	p. 36
b- <u>Les mouvements dystoniques</u>	p. 38
c- <u>La rigidité</u>	p. 38
d- <u>La bradykinésie et l'akinésie</u>	p. 38
e- <u>Les données de l'examen neurologique</u>	p. 38
2- <u>LES ASPECTS PSYCHIATRIQUES DE LA MALADIE :</u>	p. 40
a- <u>L'affaiblissement intellectuel</u>	p. 40
b- <u>Les troubles du caractère et du comportement</u>	p. 42
c- <u>Les manifestations dépressives et suicidaires</u>	p. 42
d- <u>Les troubles psychotiques</u>	p. 43
3- <u>LES SIGNES CLINIQUES ASSOCIES :</u>	p. 44
a- <u>La boulimie</u>	p. 44
b- <u>La cachexie</u>	p. 44
c- <u>Des troubles neuro-végétatifs</u>	p. 45
C- <u>EVOLUTION</u>	p. 45
VI- <u>LES AUTRES FORMES CLINIQUES DE LA MALADIE :</u>	p. 49

A- <u>LES FORMES SYMPTOMATIQUES :</u>	p. 49
1- <u>LES FORMES RIGIDES :</u>	p. 49
a- <u>Les formes avec signes de la série parkinsonienne</u>	p. 49
b- <u>Les autres formes</u>	p. 50
c- <u>Caractéristiques communes des formes rigides</u>	p. 50
2- <u>LES FORMES PSYCHIATRIQUES PURES :</u>	p. 50
3- <u>LES FORMES EXTENSIVES</u>	p. 52
B- <u>LES FORMES SELON L'AGE :</u>	p. 52
1- <u>LES FORMES DE L'ENFANT :</u>	p. 52
a- <u>Les formes infantiles</u>	p. 53
b- <u>Les formes juvéniles</u>	p. 53
2- <u>LES FORMES TARDIVES</u>	p. 54
VII- <u>ANATOMIE PATHOLOGIQUE :</u>	p. 56
A- <u>RAPPEL ANATOMIQUE :</u>	p. 56
1- <u>LES NOYAUX DU STRIATUM</u>	p. 56
2- <u>LES NOYAUX DU PALEOSTRIATUM</u>	p. 56
B- <u>ETUDE MACROSCOPIQUE</u>	p. 57
C- <u>ETUDE MICROSCOPIQUE :</u>	p. 58
1- <u>LE NEOSTRIATUM</u>	p. 58
2- <u>CORTEX ET SUBSTANCE BLANCHE</u>	p. 58
3- <u>LES AUTRES MODIFICATIONS</u>	p. 59
D- <u>LES APPORTS DE LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE</u>	p. 59

E- <u>LES CAS PARTICULIERS :</u>	p. 59
1- <u>LES FORMES RIGIDES</u>	p. 59
2- <u>LES FORMES INFANTILES</u>	p. 60
F- <u>EVOLUTION DES LESIONS AU COURS</u> <u>DE LA MALADIE</u>	p. 60
VIII- <u>PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE</u> <u>DE HUNTINGTON:</u>	p. 62
A- <u>RAPPELS DE PHYSIOLOGIE NEUROLOGIQUE :</u>	p. 63
1- <u>LES ROLES DU SYSTEME STRIO-PALLIDAL</u> <u>DANS L'ELABORATION DU MOUVEMENT</u>	p. 64
2- <u>NEUROCHIMIE SIMPLIFIEE DU STRIATUM</u>	p. 64
B- <u>PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES</u> <u>NEUROLOGIQUES DE LA MALADIE DE HUNTINGTON :</u>	p. 65
1- <u>L'HYPOTHESE METABOLIQUE</u>	p. 66
2- <u>L'HYPOTHESE DE L'EXCITOTOXICITE</u>	p. 66
C- <u>PSYCHOPATHOLOGIE DE LA MALADIE</u> <u>DE HUNTINGTON</u>	p. 67
IX- <u>LES EXAMENS PARACLINIQUES :</u>	p. 70
A- <u>LES TECHNIQUES NEUROPHYSIOLOGIQUES :</u>	p. 70
1- <u>L'ELECTROENCEPHALOGRAMME</u>	p. 70
2- <u>LES ETUDES ELECTROMYOGRAPHIQUES</u>	p. 71
3- <u>LES ENREGISTREMENTS ELECTRO-</u> <u>OCULOGRAPHIQUES</u>	p. 71

4- <u>LES POTENTIELS EVOQUES VISUELS</u>	p. 72
-	
B- <u>LES ETUDES PSYCHOPHYSIOLOGIQUES :</u>	p. 72
1- <u>LES TESTS D'INTELLIGENCE</u>	p. 72
2- <u>LES TESTS DE PERSONNALITE</u>	p. 72
C- <u>LES EXAMENS BIOLOGIQUES</u>	p. 73
D- <u>L'IMAGERIE MORPHOLOGIQUE :</u>	p. 73
1- <u>L'ENCEPHALOGRAPHIE GAZEUSE</u>	p. 73
2- <u>LA TOMODENSITOMETRIE</u>	p. 73
3- <u>L'IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE</u>	p. 73
X- <u>DIAGNOSTIC :</u>	p. 76
A- <u>LE DIAGNOSTIC POSITIF :</u>	p. 76
B- <u>LES DIAGNOSTIQUES DIFFERENTIELS :</u>	p. 77
1- <u>LES FORMES CHOREIQUES :</u>	p. 77
a- <u>Les chorées à transmission mendélienne</u>	p. 77
b- <u>Les chorées acquises</u>	p. 79
2- <u>LES FORMES HYPERTONIQUES AVEC OU SANS</u>	
<u>MOUVEMENTS ANORMAUX :</u>	p. 82
a- <u>Le syndrome parkinsonien post-encéphalitique</u>	p. 82
b- <u>La maladie de Wilson</u>	p. 82
c- <u>La dystonie de torsion</u>	p. 82
d- <u>Les atrophies pallidales et pallido-luysiennes</u>	
<u>progressives</u>	p. 83
e- <u>les dégénérescences nigro-striées</u>	p. 83
3- <u>LES FORMES PSYCHIATRIQUES</u>	p. 83

XI- LA PRISE EN CHARGE DU MALADE**ET DE SA FAMILLE :****A- LE TRAITEMENT :****1- LACHIMIOTHERAPIE :**a- Le traitement des manifestations neurologiquesb- Le traitement des manifestations psychiatriquesc- La recherche pharmacologique**2- LES GREFFES NEURONALES****3- LE TRAITEMENT CHIRURGICAL****B- SUIVI DU MALADE ET SOUTIEN FAMILIAL :****1- LE SOUTIEN DU PATIENT****2- ECOUTER, SOUTENIR ET INFORMER****LA FAMILLE :**a- Ecouter la famille qui fait part de ses difficultésb- Soutenir et informer**C- PRISE EN CHARGE DU DIAGNOSTIC PREDICTIF****1- REGLES ETHIQUES LIEES A LA PRATIQUE DU
DIAGNOSTIC PREDICTIF****2- A QUI S'ADRESSE LE TEST ?****3- DEROULEMENT PRATIQUE DU TEST :**a- La phase de pré-testb- La phase de prélèvement et d'analysec- La phase de post-test**4- LE TEST PRENATAL****5- RESULTATS DE L'EXPERIENCE DE CENTRES****PRATIQUANT LE TEST PREDICTIF**

p. 85

p. 85

p. 86

p. 86

p. 87

p. 88

p. 88

p. 89

p. 89

p. 90

p. 91

p. 91

p. 91

p. 94

p. 95

p. 96

p. 96

p. 96

p. 97

p. 97

p. 98

p. 98

**II^{EME} PARTIE : LA PLACE DE LA MALADIE DE HUNTINGTON
PARMI LES DEMENCES.** p. 100

**I- HISTORIQUE : EVOLUTION DU CONCEPT DE DEMENCE DE
L'ANTIQUITE AU DSM IV :** p. 101

A- LE MOT DE DEMENCE : p. 101

1- LA DEMENCE DANS LA LANGUE COURANTE p. 102

2- LA DEMENCE AU SENS JURIDIQUE p. 102

3- LA DEMENCE DANS LE VOCABULAIRE
PSYCHIATRIQUE p. 102

**B- HISTOIRE DE LA DEMENCE DANS LA
PSYCHIATRIE MODERNE :** p. 102

1- L'EPOQUE DE L'ALIENATION MENTALE : p. 103

a- La démence dans l'oeuvre de Pinel p. 103

b- La démence dans l'oeuvre d'Esquirol p. 103

2- L'EPOQUE DES MALADIES MENTALES : p. 104

a- Les démences vésaniques p. 105

b- La démence précoce p. 105

c- La démence comme syndrome p. 105

C- LES DEFINITIONS ACTUELLES DE LA DEMENCE : p. 107

1- LA DEMENCE AU SENS DE L'OMS : p. 108

a- La définition de la démence p. 108

b- Les directives pour le diagnostic p. 109

2- LA DEMENCE AU SENS DE L'"AMERICAN
PSYCHIATRIC ASSOCIATION" : p. 110

a- <u>Les caractéristiques diagnostiques</u>	p. 110
b- <u>Les caractéristiques et troubles associés</u>	p. 110
3- <u>ESSAI DE SYNTHÈSE DE CES DIFFÉRENTES</u>	
<u>SÉRIES DE CRITÈRES :</u>	p. 112
a- <u>Les points communs</u>	p. 112
b- <u>Les différences entre la CIM 10 et le DSM IV</u>	p. 112
4- <u>QUELLE PLACE OCCUPE LA MALADIE DE HUNTINGTON</u>	
<u>PARMI CES DÉFINITIONS ?</u>	p. 114
II- <u>LA CLASSIFICATION DES DÉMENCES :</u>	p. 115
A- <u>LA CLASSIFICATION ÉTIOLOGIQUE</u>	p. 115
1- <u>LES CRITÈRES DE CLASSIFICATION DU DSM :</u>	p. 115
a- <u>Les éditions DSM III et DSM III-R :</u>	p. 115
b- <u>Le DSM IV</u>	p. 117
2- <u>LES CRITÈRES DE CLASSIFICATION</u>	
<u>DE LA CIM 10</u>	p. 120
B- <u>LA CLASSIFICATION TOPOGRAPHIQUE :</u>	p. 121
1- <u>LES SYNDROMES DÉMENTIELS CORTICAUX :</u>	p. 122
a- <u>Le syndrome temporo-pariétal de type</u>	
<u>maladie d'Alzheimer</u>	p. 122
b- <u>Le syndrome démentiel fronto-temporal</u>	p. 127
2- <u>LES SYNDROMES DÉMENTIELS SOUS-</u>	
<u>CORTICAUX</u>	p. 129
a- <u>Individualisation d'une unité clinique</u>	p. 129
b- <u>Individualisation d'une unité physiopathologique</u>	p. 132
c- <u>Les limites du concept de démence sous-corticale</u>	p. 135

III- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DEMENCE DANS LA MALADIE**DE HUNTINGTON :** p. 138A- **L'IMAGERIE MORPHOLOGIQUE ET FONCTIONNELLE** p. 138B- **LA NEUROCHIMIE** p. 140C- **LES ETUDES NEUROPSYCHOLOGIQUES :** p. 1411- **LES ETUDES ANGLO-SAXONNES :** p. 143a- **Utilisation des tests globaux** p. 143b- **Utilisation d'épreuves spécifiques** p. 1442- **LES ETUDES PSYCHOMETRIQUES EN FRANCE** p. 148**CONCLUSION** p. 151**REFERENCES** p. 155

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 64

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

FONTANIER D. Maladie de Huntington et démence : état actuel des connaissances. Thèse Med; Limoges 1996, 171p.

RESUME

Décrite depuis 1872, la maladie de Huntington était initialement appelée chorée car le mouvement anormal en représentait l'aspect le plus spectaculaire. Récemment, au début de notre décennie, elle prend le nom de maladie afin de souligner l'existence d'autres troubles cliniques aussi importants, comme les perturbations psychiatriques et l'atteinte cognitive. La découverte essentielle de ces dernières années est la localisation de l'anomalie génique au chromosome 4, et la possibilité d'un diagnostic prédictif entraînant de nouvelles possibilités de prise en charge du malade et de sa famille.

L'altération cognitive répond à la définition actuelle de la démence, son profil particulier est commun avec d'autres atteintes des noyaux gris centraux, la classant initialement dans les démences sous-corticales. Cependant, les études neuropsychologiques, neuropathologiques, ainsi que l'imagerie fonctionnelle rattachent l'atteinte cognitive au cortex frontal, et font actuellement parler de démence sous-cortico-frontale, privilégiant la notion de réseau à celle de topographie. Des épreuves neuropsychologiques spécifiques sont utilisées pour apprécier l'atteinte cognitive de la maladie. Celles-ci sont significativement liées à la perte de capacité fonctionnelle, et pourront être utilisées pour évaluer le suivi et l'efficacité de la prise en charge des patients huntingtoniens.

MOTS CLES : – Chorée de Huntington
– Démence sous-corticale
– Neuropsychologie.