

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT

SUPERIEUR ET DE LA

RECHERCHE SCIENTIFIQUE



U.S.T.T-B

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple- Un But – Une Foi



FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

Année Universitaire 2017 – 2018

Thèse N° _____/Med

TITRE

**ASPECTS CLINIQUES ET GENETIQUES
DE LA MALADIE DE HUNTINGTON DANS
LE SERVICE DE NEUROLOGIE DU CHU DU POINT G**

THESE

Présentée et soutenue publiquement, le / / 2018
Devant la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

PAR :

M. Abdoulaye BOCOUM

Pour l'obtention du grade de Docteur en MEDECINE (Diplôme d'état)

JURY

Président : Pr. Guimogo DOLO

Membre : Dr. Dramane COULIBALY

Co-directeur : Dr. Guida LANDOURE

Directeur: Pr. Cheick Oumar GUINTO

Dédicaces

Au nom d'Allah.

Je rends grâce et dédie ce travail à Allah le tout puissant, le tout miséricordieux, le très miséricordieux, le Seigneur de l'Univers, l'Omnipotent, l'Omniscient, le Premier et le Dernier, de nous avoir accordé la force, le courage et la santé d'avoir mené à terme ce travail.

Je dédie cette thèse

A mon père Boubou Bocoum

Je ne sais pas comment te remercier père. Malgré que tu n'es pas allé loin à l'école, tu as toujours veillé à ce que nous, tes enfants aillons une éducation la plus parfaite possible, tu as assuré dans la mesure de ton possible tous ce qui nous ai nécessaire pour aller au bout de nos ambitions, et tu y as réussi père.

Qu'Allah le Tout puissant te garde encore longtemps en bonne santé auprès de nous tes enfants qui ne cesseront jamais d'avoir besoin de toi. Amen !

A mes mères Fanta Landouré et Mariam Bocoum

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous mères. Citer tout ce que vous avez fait pour moi serai plus long qu'un travail de mémoire. Qu'Allah vous garde encore longtemps en bonne santé auprès de nous.

A la mémoire de mon grand-père Mamoudou Gouro Bocoum

Cher grand-père, le jour où je t'ai dit « Grand père, je veux être docteur », tu m'as répondu « certainement! Mais tu ne m'auras pas comme patient » c'est après ton décès que j'ai compris ce que tu voulais dire. Plus qu'un petit-fils tu m'as aimé et élevé comme un fils et tu as toujours veillez à ce que je ne manque de rien et que rien ne perturbe mes études. J'aurais tellement voulu que tu sois là aujourd'hui, mais nul ne peut contre la volonté de Dieu. Qu'Allah tout puissant t'accorde le paradis. Amine !

A mes frères et sœurs Gogo, Aissa, Coumba, Haha, Baarou, Hassan, Dikorè, Mamoudou, Tieydo et Hamadou

Vous m'avez toujours soutenu à toutes les étapes de ma vie surtout dans les moments les plus difficiles. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mes tantes et Oncles

Ankoumou Bocoum, Hawa Bocoum, Noumodi, Dikourou Hadji et Koumbaré Bocoum

Ce travail est aussi le vôtre, chers tontons et tantes, merci pour vos bénédictions, je ne saurai quels mots utilisés pour exprimer ma satisfaction à votre égard. Qu'Allah vous garde longtemps parmi nous.

Aux Docteurs Mamadou Karambé, Guida Landouré, Adama Seydou Sissoko, Thomas Coulibaly, Toumany Coulibaly, Lassana Cissé, Kékouta Dembélé, Salimata Diarra, Hamidou Bagayoko, Mamadou Konaté, Ibrahima Traoré, Boubacar Keita, Charles Coulibaly, Ousmane Dicko, Sékouba Goïta, Adama Mamadou Koné, Hawa Coulibaly, Mariam Daou, Samba Djimé, Mahamadou Sacko, Abdoulaye Yalcouyé, Abdoulaye Taméga.

Vous êtes des maîtres exemplaires. Votre rigueur dans le travail, votre sens d'orateurs et votre synergie dans le travail font de vous deux affluents qui se jettent dans le même fleuve. Chers maîtres veuillez recevoir toute ma reconnaissance.

Remerciements

Mes remerciements

A la famille Landouré de Doumanzana, Boukassoumbougou et Lafiabougou

Kaou Yeya Landouré, Gouro Landouré, Alpha Seydou Landouré, Thiambal Landouré, Bara Landouré, Feu Aissata N'Djim, Fafarou Bocoum, Touma Bocoum particulièrement à ma très chère tante et cousine Aissata Koita dite Koumba ainsi qu'à mon cousin et ami Amadou Landouré dit Bamou.

Très chère famille, vous m'avez hébergé et nourri tout le long de mon cursus universitaire et vous m'avez supporté malgré mes défauts sans jamais vous plaindre. Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

A la famille Bocoum de Banankabougou

Gouro Bocoum, Boubacar Bocoum, Dr Nouhoum Bocoum, Aissa Koita, Dikourou Bocoum, Bakola, Anta, Feu Mamoudou Bocoum, Batouskél, Agou, Binta, Aminata, Kadji.

Chère famille, vous m'avez accepté chez vous comme un des vôtres durant tout mon cycle secondaire, je n'ai jamais manqué de quoi que ce soit, je me suis toujours senti comme chez moi. Merci pour votre hospitalité.

A la famille Bocoum à Bocoum de Boukassoumbougou

Kolado Bocoum, Amadou Nouh Bocoum, Go Dicko, Baba, Babanouh, Béssamba, Hassana, Kadi et tous les autres membres de la famille.

Merci pour votre soutien indéfectible.

A mes cousins et cousines

Amadou Landouré, Fatoumata Landouré, Aissata dite Mah Landouré, Aminata Bocoum, Ada Bocoum, Baboye Bocoum, Fanta Bocoum, Mamoudou Bocoum, Dikorè Bocoum, Daké Bocoum, Baba Koita, Theido Koita, Feu Fikou Koita,

Mamoudou Koita, Babalo Koita, Daouda Bocoum, Badjoro Bocoum, Coumba Bocoum, Fanta Bocoum, Tieydo Bocoum.

Ce travail vous appartient. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance.

A mes amis

Amadou Gamby, Moussa Traoré, Mme Diallo Kadiatou Diallo, Mahamadou Sacko, Mohamed dit Moh Traoré, Abdoulaye Dembélé, Mohamed Absi Konaté, Moussa Zanké Diarra, Moussa A Traoré, Baye I Draméra, Alayda Cissé, Hamidou Traoré, Madou Fofana, Alassane Diarra, Ramaric Zongo.

Merci d'avoir été là pour moi à tout moment.

A tous mes colocataires de la cours de Mr Sadia Kamissoko

Sadia Kamissoko, sa femme Hawa Diallo, Bakary Niaré, Boubacar Nanakassé, Papis Koita, Abdoul Karim Sanogo, Aminata Kané, Hawa Kané, Aissata Fané, Nadoussou Coulibaly, Mariam Diallo, Marité Fané, Moussa Sanou, Innocent.

Merci pour votre ouverture et votre esprit de partage.

Aux internes du Service de Neurologie CHU Point G :

Alassane Banaye Maïga, Mohamed Emile Dembélé, Fatoumata Dagnon, Aba Cissé, Adama Témé, Oumou Traoré, Cheick AK Cissé, Cheick Oumar Sidibé, Alex Joel, Cesar, Tousaint, Hassan Samir, Momat.

Je vous remercie pour l'estime et le respect que vous avez manifestés à mon égard. Merci également pour vos conseils et vos encouragements.

A Tout le personnel du service de neurologie CHU du Point G

A tout le corps infirmier et les techniciens de surface

Merci pour votre bonne collaboration.

A mes camarades de la 8^{ème} promotion du numerus clausus à la FMOS

Ce travail n'est que la somme de nos efforts durant ce long trajet. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

A tous les personnels du Centre de Santé de Référence de Djenné et du Centre de Santé Communautaire « Djennery » de Djenné

Dr Seybou Coulibaly, Dr Samba-courou Sissoko, Dr Aly Bamadio, Dr Djelika Culibaly, Dr Konaté, Dr Djigiba, Dr Traoré, les infirmiers Magacha Goita, Barry, Abdoulaye Traoré, Djeneba Diabaté, feu-Mariam Sangaré, Mr Samaké, Kadia Barry, les sage-femmes Kadiafounè, Hawa Diallo, Fatim Keita, les pharmaciens Diadié Daou Bocar Djabkilé et Nouh Dembélé, les aides-soignants Dieidani Sawadogo, Mamadou Kassé, Zeini Maiga, Abdoulaye Waigalo.

C'est vous qui avez guidé mes premiers pas en m'introduisant aux soins infirmiers.

Aux Promoteurs des deux officines de Djenné

Dr Togo et Dr Dramé

Merci pour tout ce que vous faites pour la population de Djenné.

A tous ceux qui de près ou de loin m'ont aidé pour la réalisation de ce travail.

HOMMAGES
AUX
MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du jury

Professeur Guimogo DOLO

- Maître de conférences à la FMOS ;
- Spécialiste en Entomologie-Parasitologie médicale, PhD ;
- Responsable de l'enseignement de la génétique à la FMOS ;
- Chef de l'unité Biologie moléculaire du MRTC ;
- Membre du comité sahélien des pesticides ;
- Membre du comité «Vector Control Working Group » (VCWG) de Roll Back Malaria ;
- Consultant du Programme Santé de « Health Institut » de l'Université de Columbia

Cher maître, c'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury. Votre grande disponibilité, votre simplicité et votre sens aigu du travail bien accompli font de vous un encadreur à la limite de la perfection. Soyez rassuré cher maître de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Juge

Docteur Dramane COULIBALY

- Spécialiste en Neurologie et Neurophysiologie
- Praticien hospitalier à l'Hôpital Mère – Enfant du Luxembourg
- Membre de la Société de Neurologie du Mali
- Membre de la Société malienne de lutte contre l'Epilepsie

Cher maître, c'est à la fois un honneur et un privilège de vous avoir dans notre jury, scientifique dévoué, vous avez toujours montré votre attachement particulier au développement de la Neurologie au Mali, votre simplicité et votre sens du dialogue font de vous un maître admiré et respecté par tous. Veuillez recevoir ici cher maître l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Co-directeur de Thèse

Docteur Guida LANDOURE

- Spécialiste en Neurogénétique (MD, PhD);
- Praticien hospitalier au CHU du Point G;
- Maître-assistant à la FMOS ;
- Investigateur principal de l'étude sur les pathologies neurologiques héréditaires au Mali;
- Secrétaire général de la Société Malienne de Génétique Humaine;
- Membre de la Société Malienne de Neurosciences;
- Membre de la Société Malienne de Neurologie;
- Membre de la Société Africaine de Génétique Humaine;
- Membre de la Société Américaine de Génétique Humaine;
- Membre du consortium Human Hereditary and Health in Africa (H3Africa).

Cher maître, vous nous avez toujours manifesté un attachement et une sympathie auxquels nous n'avons jamais su répondre en totalité. Votre simplicité, votre modestie, votre passion pour le travail bien fait, votre dynamisme, votre esprit d'équipe, votre attachement à la recherche scientifique font de vous un modèle à suivre pour la jeune génération. Nous ne pourrons jamais vous remercier assez pour tout ce que vous avez fait pour nous. Qu'Allah vous accorde une longue vie pleine de santé.

Cher maître, veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Directeur de Thèse
Professeur Cheick Oumar GUINTO

- Maître de Conférences à la FMOS
- Responsable de l'enseignement de la neurologie à la FMOS
- Praticien hospitalier au CHU du Point G
- Coordinateur du DES de Neurologie
- Chef de Service de Neurologie du CHU du Point G
- Membre de la Société Malienne de Neurosciences
- Président Société de Neurologie du Mali
- Membre du Consortium H3Africa

Cher Maître, nous avons été émus par votre disponibilité, votre modestie, votre sens de responsabilité, votre exactitude scientifique, vos qualités humaines et pédagogiques qui font de vous un modèle à suivre. Merci de nous avoir acceptés parmi vos élèves, plus qu'un maître vous avez su être un père.

Soyez rassuré, cher Maître de notre entière disponibilité et de notre profonde gratitude.

Qu'Allah vous garde encore longtemps auprès de nous et en bonne santé pour que nous puissions continuer à bénéficier de vos enseignements.

SOMMAIRE

DEDICACES	1
REMERCIEMENTS.....	4
LISTE DES ABREVIATIONS	15
LISTE DES TABLEAUX	18
LISTE DES FIGURES	19
1 INTRODUCTION.....	20
2 OBJECTIFS	21
2.1 Objectif général:.....	21
2.2 Objectifs spécifiques:.....	21
3 GENERALITES:	22
3.1 Epidémiologie :.....	22
3.2 Intérêt.....	22
3.2.1 Intérêt épidémiologique.....	22
3.2.2 Intérêt diagnostique :.....	23
3.2.3 Impact psychosocial:.....	23
3.2.4 Intérêt pronostique :.....	23
3.3 Rappel :.....	24
3.3.1 Rappel historique :.....	24
3.3.2 Rappel anatomique :.....	25
3.3.3 Rappel génétique :.....	28
3.4 Physiopathologie :.....	29
3.5 Diagnostic :.....	31
3.5.1 Diagnostic positif :.....	31
3.5.2 Diagnostic présymptomatique :.....	40
3.5.3 Diagnostic prénatal :.....	40
3.5.4 Diagnostic différentiel :.....	40
3.5.5 Evolution :.....	41

3.6	Prise en charge :	42
3.6.1	But :	42
3.6.2	Moyens :	42
3.6.3	Indications :	42
4	METHODOLOGIE	44
4.1	Type et période d'étude :	44
4.2	Cadre de l'étude :	44
4.3	Population d'étude :	44
4.4	Echantillonnage :	44
4.4.1	Critères d'inclusion :	45
4.4.2	Critères de non inclusion :	45
4.5	La procédure de collecte des données :	46
4.5.1	L'information:	46
4.5.2	Enrôlement et consentement:	46
4.5.3	Le test génétique	47
4.5.4	Variables :	52
4.5.5	Recueil et analyse des données :	53
4.6	Limites de l'étude :	53
4.7	Considérations éthiques	54
5	RESULTATS :	54
5.1	Epidémiologie	54
5.1.1	Fréquence	54
5.1.2	Sexe des patients	55
5.1.3	Age des patients au moment de l'inclusion	55
5.1.4	Professions.....	56
5.1.5	Origine géographique :	56
5.1.6	Ethnie :	57
5.2	Evaluation clinique	57
5.2.1	Age de début des symptômes	57
5.2.3	Symptômes présents lors du diagnostic :	60

5.3 Aspect génétique :	60
5.3.1 Histoire familiale :.....	61
5.3.2 Origine de la transmission	61
5.3.4 Nombre de répétitions de CAG	62
5.3.5 Résultat imagerie cérébrale :.....	63
5.4 Traitement.....	64
5.5 Evolution	64
5.6 Observation	65
5.6.1 Observation 1 :	65
5.6.2 Observation 2	67
6 COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	69
7 CONCLUSION	72
8 RECOMMANDATIONS	74
REFERENCES.....	74
ANNEXES.....	81
FICHE SIGNALÉTIQUE	88
<i>SERMENT D'HIPPOCRATE</i>	932

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ADN: Acide Désoxyribonucléique

ATCD: Antécédent

BLAST: Basic Local Alignment Search Tool

CAG: Cytosine Adenine Gyanine

CHU: Centre Hospitalo-Universitaire

DALY: Disability Adjusted Life Years

DNA: Desoxyribonucleic Acid

DRPLA: Dentato-Rubro-Pallido-Luysienne

EDTA: Acide Ethylene-Diamine-Tétra-Acétique

FDA : Food and Drug Administration

FMOS: Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

GABA : Acide y-aminobutyrique

GB : Ganglion de la Base

GPe : Segment externe du Globus Pallidus

GPi : Segment interne du Globus Pallidus

HDL2: Huntington Like de type 2

HTT: Huntingtin

H3A: Human Hereditary and Health in Africa

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

IT15 : Interesting Transcript 15

MH : Maladie de Huntington

NCBI: National Center for Biotechnology Information

NIH: National Institutes of Health

Ng: Nanogramme

NST: Noyau sous-thalamique

PCR: Polymerase Chain Reaction

PEG: Gastrotomie Endoscopique Percutanée

PUT: Putamen

RBC: Red Blood Cell

SCA17: Spino Cerebellar Ataxia le type 17

SNC: Système Nerveux Central

SNC: Substance Noire compacte

SNr: Substance Noire réticulée

SNP: Single Nucleotide Polymorphism

TBP: Tata Box binding protein

TDM: Tomodensitométrie

UCL: University College of London

UHDRS: United Huntington's disease Rating Scale

USA: United States of America

USTTB: Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

Sigles d'un arbre généalogique :

-  :Sujet sain de sexe féminin
-  :Sujet sain de sexe masculin
-  :Sujet décédé de sexe masculin
-  :Sujet décédé de sexe féminin
-  :Sujet malade de sexe masculin
-  :Sujet malade de sexe féminin

Liste des Tableaux

Tableau I : Les points principaux de l'United Huntington's Disease Rating Scale	42
Tableau II: Répartition des patients selon les premiers symptômes.....	59
Tableau III: Répartition des patients selon les troubles au moment du diagnostic	60
Tableau IV : Répartition des patients selon le résultat du test génétique	62
Tableau V : Répartition des patients selon le nombre de répétitions CAG	63
Tableau VI: Répartition des patients selon le résultat de l'imagerie cérébrale.....	63
Tableau VII: Répartition des patients selon le traitement reçu	64

Liste des Figures

Figure 1 : Image de Dr. GEORGES HUNTINGTON.....	24
Figure 2 : Représentation anatomique des ganglions de la base et du thalamus	25
Figure 3 : vue schématique des voies permettant d'acheminer l'information entre le striatum et les autres structures des ganglions de la base	27
Figure 4: Illustration de l'introduction à la génétique humaine	28
Figure 5: Localisation du gène IT15, associé à la maladie de Huntington sur le chromosome 4	30
Figure 6: Coupes frontales de cerveaux post-mortem	30
Figure 7: Exemple de pedigree représentant un mode de transmission dominant	32
Figure 8: IRM cérébrale montrant une atrophie du noyau codé.....	37
Figure 9: Comparaison de l'expansion de CAG entre sujet normal et malade	38
Figure 10: Electrophorèse d'ADN sur gel d'agarose (51).....	52
Figure 11: Répartition des familles selon le type de pathologie héréditaire.....	55
Figure 12: Répartition des patients selon le sexe	56
Figure 13: Répartition des patients selon l'âge au moment de l'inclusion	56
Figure 14: Répartition des patients selon l'âge de début des symptômes	58
Figure 15: La répartition des patients selon l'origine géographique	57
Figure 16: La répartition des familles selon l'histoire familiale de la maladie	61
Figure 17: La répartition des familles selon l'origine de la transmission.....	62
Figure 18: Pédigrée de la famille 4.....	65
Figure 19: pédigrée de la famille 1.....	67
Figure 20: Schéma d'extraction d'ADN Simple	49
Figure 21: Protocole de la PCR.....	51
Figure 22: résultat de la PCR de deux copies à 32 cop	51

1 Introduction

La maladie de Huntington (MH) est une maladie neurodégénérative autosomique dominante et rare causée par une répétition anormalement longue (>36) de la glutamine CAG (Cytosine-Adénine-Guanine) dans le gène *IT15* codant pour la protéine Huntingtin (Htt) (1,2). La maladie fut décrite pour la première fois par Georges Huntington en 1872 qui lui conféra son nom (3). Elle débute en général entre 35 et 44 ans et s'aggrave progressivement avec une issue fatale en 15-18 ans d'évolution (4). Elle est caractérisée par trois types de symptômes: moteurs, cognitifs et psychiatriques. Cependant, la présentation clinique peut être très variable d'un patient à un autre en fonction de la combinaison des symptômes et du mode évolutif. Tout de même, cette maladie entraîne toujours un handicap sévère dont la prise en charge est complexe, en particulier chez des sujets relativement jeunes.

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif de la MH. Cependant, des études expérimentales de stratégies médicamenteuses, cellulaires et géniques sont en développement ou en essai clinique.

La MH affecte 5-7/100 000 personnes dans la population d'origine caucasienne même si elle se trouve particulièrement rare en Finlande et au Japon (1). Des régions de l'Europe à la fois du Nord et du Sud, présentent une prévalence relativement élevée (4-8 pour 100 000 habitants) (5). La prévalence la plus élevée a été rapportée près du lac Maracaibo au Venezuela où environ une personne sur 200 est atteinte (4). En Afrique, quelques rares études ont rapporté des prévalences de 1 à 5/100 000 habitants au Maroc et en Afrique du Sud (6, 7) et deux familles au Burkina Faso (8).

Bien que les registres du Service de Neurologie du CHU du Point "G" évoquent quelques cas de MH, aucune étude génétique n'avait été réalisée au Mali. Nous entreprenons ainsi cette étude pour décrire les aspects cliniques et génétiques et établir la fréquence de cette maladie au CHU du point G.

2 Objectifs

2.1 Objectif général:

- Etudier les aspects cliniques et génétiques de la maladie de Huntington dans le Service de Neurologie du CHU du Point G.

2.2 Objectifs spécifiques:

- Etablir la fréquence de la maladie de Huntington au CHU du Point G
- Décrire les caractéristiques cliniques.
- Décrire les aspects génétiques de la maladie de Huntington au CHU du point G et comparés aux données Africaines et occidentales.

3 GENERALITES:

3.1 Epidémiologie :

Contrairement à ce que pensait Georges Huntington en 1872, la MH a une prévalence non négligeable dans de nombreuses régions du globe (4). Elle affecte 5-7/100 000 personnes dans la population caucasienne (1). La prévalence la plus élevée a été rapporté près du lac Maracaibo au Venezuela, où environ une personne sur 200 est atteinte (4). Des régions de l'Europe à la fois du Nord et du Sud, présentent une prévalence élevée (5,7 pour 100 000 habitants) (5). Cependant, elle est particulièrement rare en Finlande et au Japon (1). Aux USA on rapporte une prévalence de 5,15/100 000 habitants (9). En Afrique, les études de prévalence ont surtout concerné l'Afrique du Nord où on rapporte une prévalence de 1 à 4/100 000 habitants (6) et l'Afrique du Sud avec une prévalence de 0,65 à 3,5/ 100 000 (7). En Afrique de l'Ouest, la prévalence de cette maladie est méconnue. La littérature rapporte une seule étude sur deux familles totalisant quatre cas au Burkina Faso (8).

Au Mali, bien que des cas aient été répertoriés dans les registres de consultation du Service de Neurologie du CHU du Point "G", Bamako, aucune confirmation génétique n'a été faite et il n'existe pas de données publiées des cas cliniques.

La maladie touche indistinctement les deux sexes. L'âge de déclaration de la maladie se situe entre 35 et 44 ans (4).

3.2 Intérêt

3.2.1 Intérêt épidémiologique

Très peu d'études ont été menées sur la MH en Afrique, ce qui fait d'elle une maladie méconnue du corps médical et de la population générale et une sous-estimation de sa prévalence et sa répercussion psychosociale sur les patients et leurs entourages.

3.2.2 Intérêt diagnostique :

La triade clinique classique associée à une histoire familiale oriente facilement vers le diagnostic clinique de la MH. La réalisation du test génétique qui, sans ambiguïté apporte la confirmation.

3.2.3 Impact psychosocial:

L'annonce du diagnostic de la MH comme toute maladie chronique est ressentie par de nombreux patients comme un événement extrêmement pénible, si ce n'est catastrophique sur le plan psychologique.

La MH est une atteinte qui touche la personne dans sa totalité : son vécu corporel, ses processus psychiques intimes, ses comportements, ainsi que ses interactions avec le monde qui l'entoure. Le diagnostic réveille fréquemment des doutes profonds et des remises en question de sa propre existence, des relations avec les proches et de sa vie professionnelle. La gestion psychologique du diagnostic représente pour beaucoup un défi énorme, d'où l'intérêt du conseil génétique. Les symptômes moteurs et psychiques conduisent à une perte de productivité non seulement du patient mais aussi de son entourage. Ceci conduit à une augmentation du DALY (Disability-Adjusted Life Years) avec son impact sur l'économie familiale, surtout dans les pays sous-développés.

3.2.4 Intérêt pronostique :

La maladie de Huntington met en jeu le pronostic fonctionnel et vital par ses complications à long terme.

Les atteintes motrices, cognitives et psychiatriques progressent lentement jusqu'au décès. La survie médiane est de 15 à 18 ans depuis les premiers symptômes (4).

3.3 Rappel :

3.3.1 Rappel historique :

Au Moyen-âge, on considérait les gens atteints de chorée comme possédés par le démon, et il est probable que plusieurs des femmes exécutées lors du procès des sorcières de Salem au XVIIe siècle étaient atteintes de la MH. Deux siècles plus tard (1872), c'est presque dans la même région des Etats-Unis que George Huntington (**Figure 1**) décrit la maladie en la distinguant des autres types de chorée par son caractère héréditaire et son début tardif (3).

En 1983, Nancy Wexler et Jim Gusella identifièrent le bras court du chromosome 4 comme porteur du gène associé à la MH (10). Mais ce n'est que 10 ans plus tard (1993) que le gène et la mutation responsables de la pathologie seront précisément identifiés (11). Cette découverte conduit à l'élaboration du test diagnostique. Néanmoins, malgré une meilleure compréhension de la pathogenèse et le développement de modèles murins de la MH ces dernières décennies, aucun traitement n'altère l'évolution de la maladie.

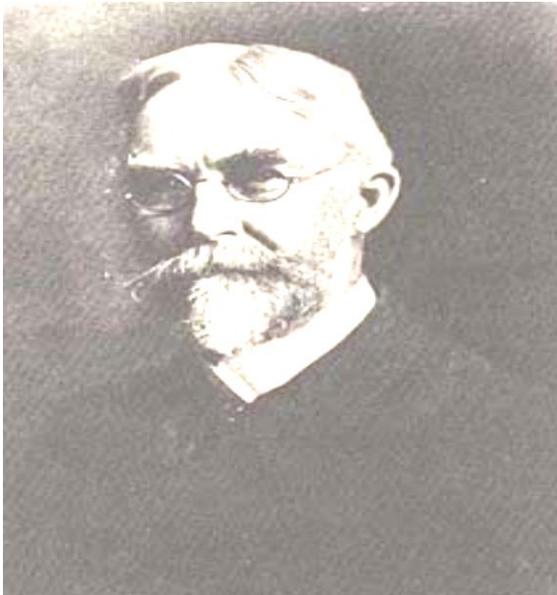


Figure 1 : Image de Dr. GEORGES HUNTINGTON

3.3.2 Rappel anatomique :

Le système nerveux est un système complexe dont le fonctionnement de base est électrique. Selon des considérations anatomiques, physiologiques ou fonctionnelles, on décrit: le système nerveux central (encéphale, moelle épinière) et le système nerveux périphérique (nerfs crâniens et nerfs rachidiens). L'encéphale est constitué par le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet. Son organisation interne est divisée systématiquement en substance grise (les noyaux des neurones) et substance blanche (les axones).

Le cerveau est constitué de deux hémisphères cérébraux réunis par le corps calleux, une écorce de substance grise constituant le cortex recouvre la substance blanche et des amas de substance grise: noyaux gris centraux.

Ces noyaux gris centraux sont constitués par les ganglions de la base (le noyau caudé, le putamen, les segments externes et internes du globus pallidus, la substance noire, réticulée et compacte ainsi que le noyau sous-thalamique) et le thalamus (Figure 2). Le noyau caudé et le putamen constituent le **striatum**.

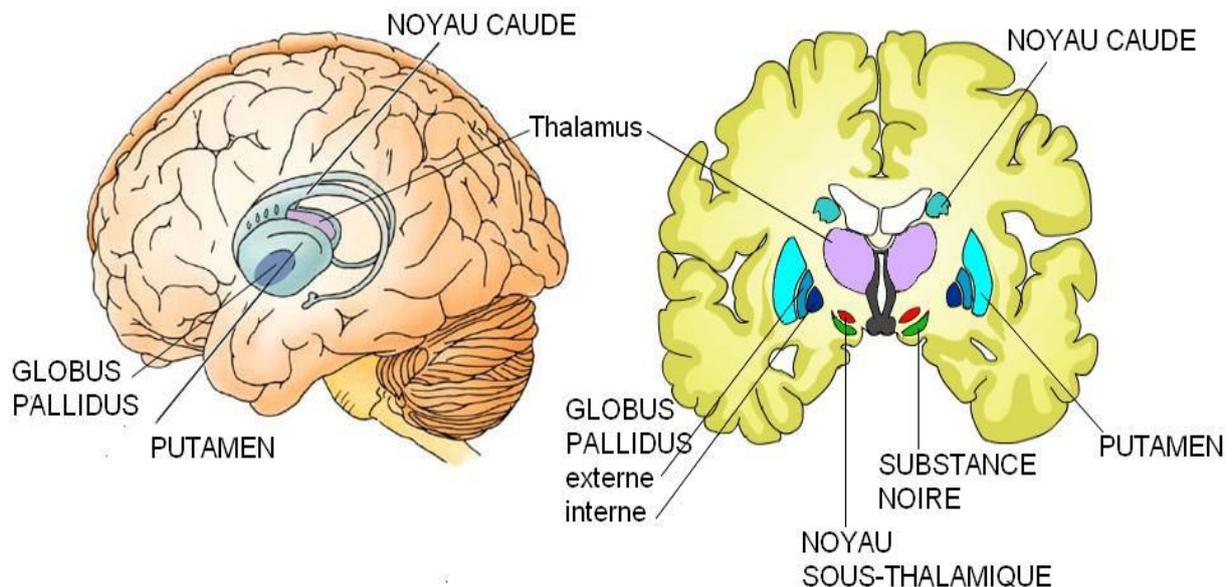


Figure 2 : Représentation anatomique en 3D (A) et en coupe frontale (B) des ganglions de la base et du thalamus. (Lepron E. 2009)

Les noyaux gris centraux constituent un ensemble de structures sous-corticales qui jouent un rôle crucial dans le comportement psychomoteur, en étroite

collaboration avec le cortex cérébral. N'ayant aucun accès direct aux motoneurones spinaux, les ganglions de la base influencent le comportement moteur en agissant principalement sur les neurones des circuits moteurs du thalamus et du tronc cérébral. Chez les primates, l'axe principal de cette boucle est formé d'une série d'éléments dont l'arrangement séquentiel est le suivant : 1 est le striatum, comprenant le noyau caudé, le putamen et le noyau accumbens ou striatum ventral, 2 est le globus pallidus (GP), 3 est la substance noire (SN), et 4 représente les noyaux ventrolatéraux du thalamus dont les neurones pré-moteurs acheminent l'information ayant été traitée par les ganglions de la base (GB) vers le cortex cérébral (Figure 3). Le striatum constitue la "porte d'entrée" des ganglions de la base. Ses principales afférences proviennent de l'ensemble du cortex cérébral, du thalamus et de la substance noire compacte (SNc). Les structures de sortie des ganglions de la base sont la substance noire réticulée (SNr) et du segment interne du globus pallidus (GPi). Ces structures exercent une influence inhibitrice médiée par l'acide γ -aminobutyrique (GABA) sur les neurones thalamocorticaux glutamatergiques situés dans le thalamus ventral. Deux voies, directes et indirectes (Figure 2-7) permettent d'acheminer l'information entre le striatum et les autres structures des GB.

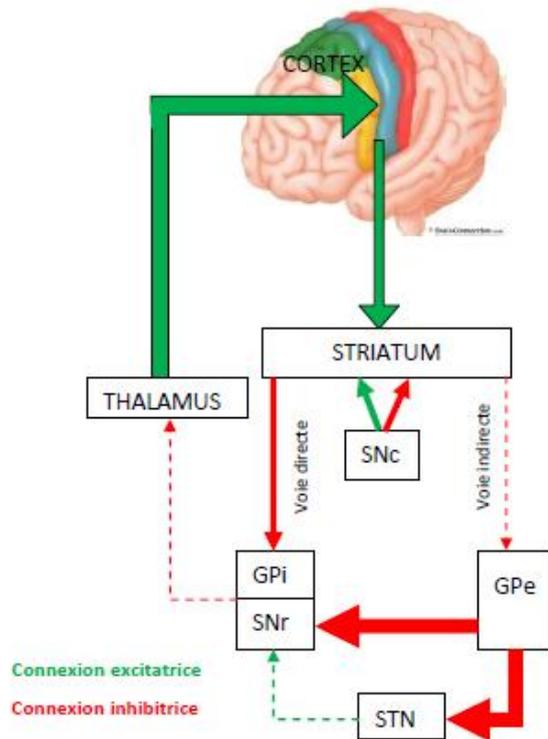


Figure 3 : vue schématique des voies permettant d'acheminer l'information entre le striatum et les autres structures des ganglions de la base et dysfonctionnement dans la MH (Gazzaniga, 2000)

Le cortex, constitué ici de plusieurs structures à savoir : cortex moteur primaire (**bleu**), pré-moteur (**jaune**), somatosensoriel primaire (**rouge**) et l'aire motrice supplémentaire (**vert**) dont l'ensemble se projette sur le striatum. Deux voies se distinguent alors. La voie directe se termine sur les noyaux de sortie: le segment interne du globus pallidus: (**GPe**) et la substance noire *pars reticula* (**SNr**). La voie indirecte fait relais dans le segment externe du globus pallidus (**GPe**) et du noyau sous-thalamique (**STN**) avant de se terminer, elle aussi, sur les noyaux de sortie. L'information neuronale est ensuite relayée aux neurones pré-moteurs du thalamus qui projettent au cortex frontal. Les projections dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* (**SNc**) modulent l'activité striatale en inhibant la voie indirecte et en facilitant la voie directe.

3.3.3 Rappel génétique :

Le corps humain est constitué de milliards de cellules, chaque cellule contient en son centre un noyau, ce dernier est constitué de lots de chromosomes qui sont au nombre de 23 paires homologues dont 22 non sexuels appelés « autosomes » et une paire de chromosomes sexuels.

Chaque chromosome est constitué de la chromatine qui est formée à son tour d'une protéine appelée « histone » et une molécule d'ADN (Figure 3).

Les molécules d'ADN sont formées de chaînes de quatre éléments appelés bases, à savoir A (adénine), T (thymine), G (guanine) et C (cytosine). La séquence des bases constitue un code déterminant le type de protéine produit par le gène et toute modification de cette séquence peut affecter le fonctionnement de la protéine codée.

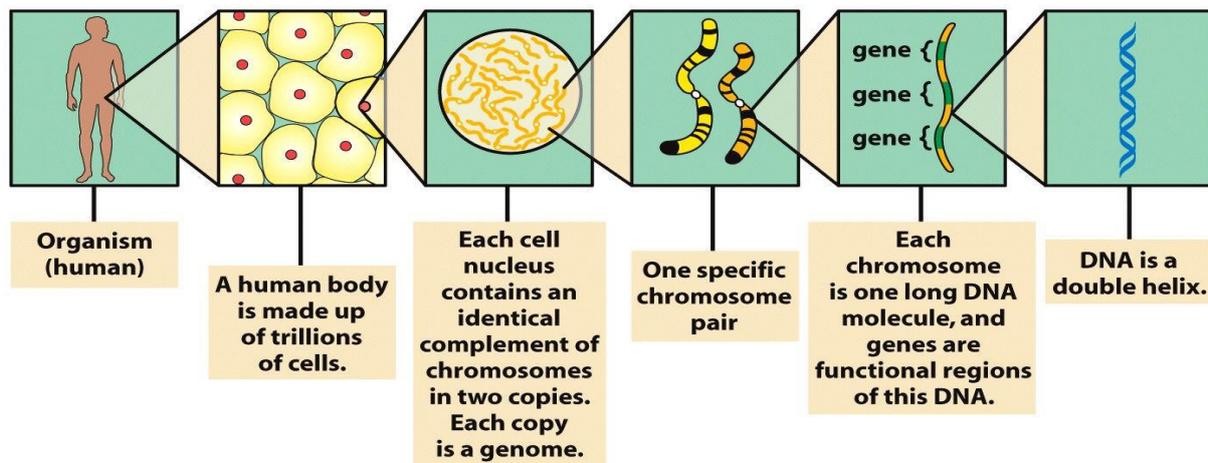


Figure 4: Schéma représentant l'organisation génétique du corps humain (2008 W.H Freeman and company).

3.4 Physiopathologie :

La maladie de Huntington est due à une anomalie (mutation) d'un gène appelé *IT15* (*interesting transcript 15* ou gène *Huntington*), lequel, situé sur le bras court du chromosome 4 (Figure 4), code pour une protéine, la Huntingtin (HTT). La Huntingtin est impliquée dans de nombreuses fonctions cellulaires et les mécanismes qui conduisent à la perte neuronale sont complexes (12).

La mutation consiste en une expansion anormale d'une répétition du triplet CAG (codon correspondant à la glutamine) et rend toxique la protéine Huntingtin mutée (11). A l'état normal, le gène codant contient des répétitions CAG dont le nombre varie, selon les individus, de 9-11 pour la limite inférieure et de 34-36 pour la limite supérieure (13). Ainsi, lorsqu'une personne a un gène *IT15* contenant un nombre de répétitions CAG supérieur ou égal à 40, celle-ci développera la maladie au cours de sa vie, généralement à l'âge adulte, tandis qu'avec un nombre de répétitions compris entre 36-39, la pénétrance est incomplète et la maladie peut ne pas se déclarer systématiquement (4).

Comme dans plusieurs maladies avec expansion de polyglutamines, l'âge de début est en partie déterminé par le nombre de répétitions (14). La forme juvénile se retrouve chez les porteurs de plus de 60 triplets (4). Ces patients ont souvent hérité l'allèle muté de leur père, qui par amplification a vu son nombre de répétitions augmenter (phénomène d'anticipation) (15, 16). La MH est dans la majorité des cas héritée, mais des mutations *de novo* peuvent se produire chez les enfants de porteurs masculins de 27– 35 répétitions (17).

Le mode de transmission est autosomique dominant et par conséquent le risque de transmission à la descendance est de 50%.

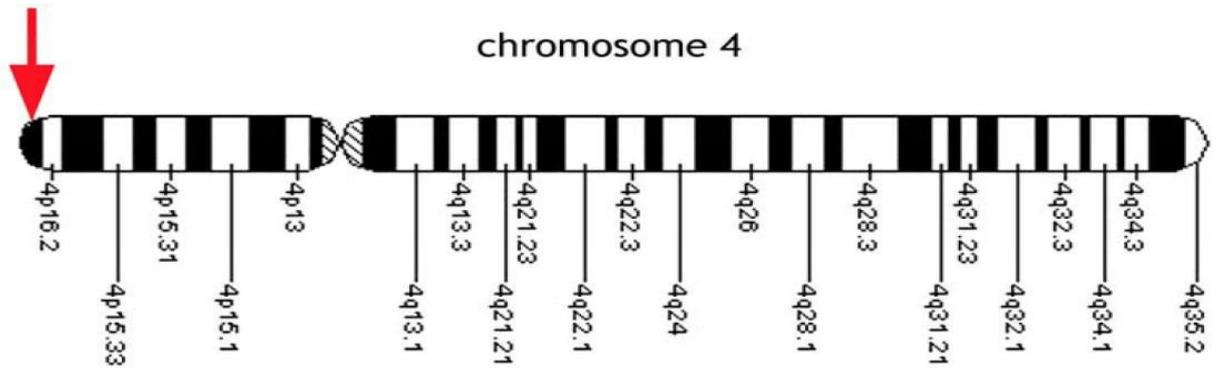


Figure 5: Localisation du gène IT15, associé à la maladie de Huntington sur le chromosome 4 (Lepron E. 2009).

Des fragments de protéines mutées forment des agrégats neuronaux nucléaires et cytoplasmiques caractéristiques de la maladie, mais dont le rôle dans la pathogenèse est controversé (12).

La dégénérescence neuronale à l'origine de la MH est initialement ciblée au niveau des ganglions de la base. Le striatum (noyau caudé et putamen) est la région la plus sévèrement touchée (18). L'atrophie du striatum est principalement la conséquence de la dégénérescence sélective des neurones épineux de taille moyenne. En plus de la neurodégénérescence du striatum, on observe une atteinte des autres structures cérébrales dont le cortex (19).

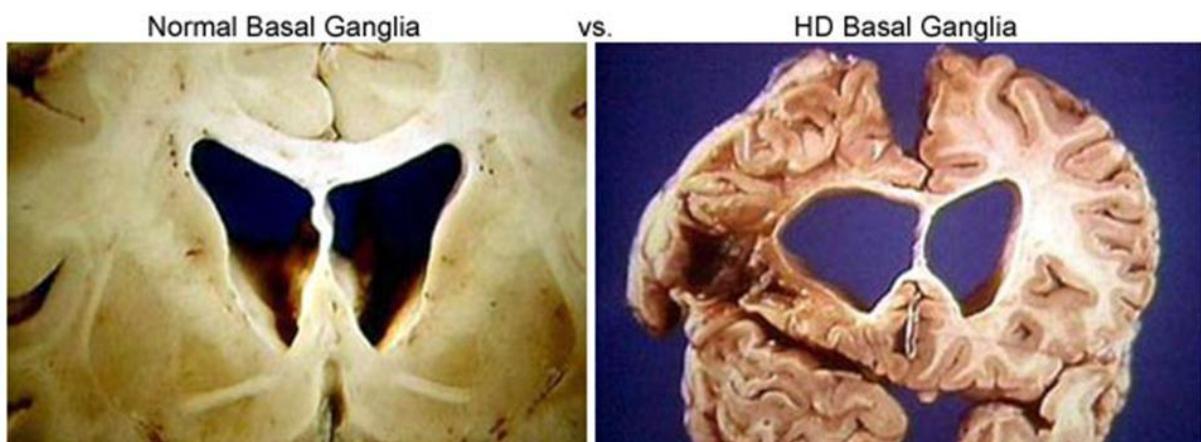


Figure 6: Coupes frontales de cerveaux post-mortem d'un individu témoin (à gauche) et d'un patient atteint de MH (à droite). (Lepron E. 2009).

La figure montre que le striatum (putamen et noyau caudé) est sévèrement atrophié, ainsi que le cortex, à ce stade de la maladie.

3.5 Diagnostic :

3.5.1 Diagnostic positif :

Il existe trois types de diagnostic selon le patient : le diagnostic chez un sujet symptomatique, le diagnostic pré symptomatique et le diagnostic prénatal.

3.5.1.1 Type de description : Sujet adulte symptomatique

3.5.1.1.1 Interrogatoire :

C'est une étape capitale dans l'orientation diagnostique de la MH, portant sur l'âge de début des symptômes, symptômes souvent passés inaperçus ou apparus précocement.

Éléments clés évocateurs de la MH à l'interrogatoire:

- Histoire de maladie dans la famille.
- Difficulté d'agilité des membres supérieurs, difficultés à la marche, chutes.
- Souvent peu de plaintes du patient concernant la chorée (importance de l'hétéro-anamnèse).
- Plaintes cognitives affectant le domaine exécutif: planification, capacité décisionnelle, attention, entre autres, engendrent fréquemment des difficultés professionnelles et souvent même des licenciements.
- Troubles psychiatriques: typiquement, irritabilité/agressivité, anxiété, dépression, troubles obsessionnels compulsifs et apathie.

Le pedigree (Figure 8) sera construit avec le patient, ses parents ou les accompagnants. Son intérêt est double, d'abord de déterminer le mode de transmission et qui guidera le choix dans la recherche des anomalies génétiques et le second de bien mener le conseil génétique.

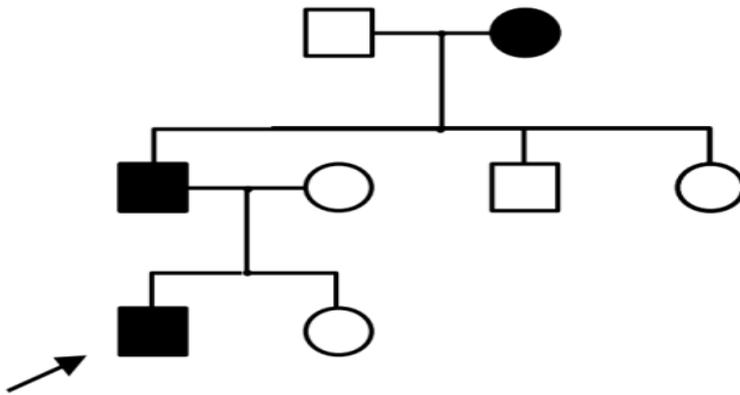


Figure 7: Exemple de pedigree représentant un mode de transmission dominant

Même si la MH a été décrite à tous les âges, elle débute classiquement entre 35 et 44 ans, chez des patients actifs et souvent parents, malgré l'expression de la HTT mutée (mHTT) dès les premiers stades développementaux (4).

Le tableau clinique comprend une atteinte motrice, cognitive et psychiatrique qui progressent lentement jusqu'au décès du patient. La survie médiane est de 15 à 18 ans depuis les premiers symptômes (20). Bien que l'atteinte motrice puisse être précédée par des altérations cognitives et comportementales (21, 22), le début de la maladie est défini par l'apparition de signes moteurs évocateurs.

3.5.1.1.2 Examen physique

3.5.1.1.2.1 Les troubles moteurs

Il s'agit de la chorée, dystonie, des troubles de la coordination gestuelle et l'akinésie, des troubles oculomoteurs, l'impersistance motrice, des troubles de la marche et de l'équilibre (23).

3.5.1.1.2.1.1 La chorée

Chez l'adulte, la chorée est le principal symptôme de la maladie (on parle encore souvent de "chorée de Huntington"). La *World Federation of Neurology* la définit comme la « succession de mouvements spontanés excessifs, abrupts, imprévisibles et irréguliers ». Au début, la chorée peut être très discrète et prendre la forme de haussements de sourcils, de clignements, de pianotage des doigts, de gestes stéréotypés ou de mouvements intégrés à des gestes d'allure volontaire (23). Les patients n'en sont pas conscients le plus souvent (24), et ces mouvements choréiques sont alors interprétés comme de la nervosité, des tics, de la maladresse. La chorée est majorée par la fatigue, le stress (calcul mental) ou l'émotion et peut être transitoirement interrompue par le patient (23) et cesse habituellement au cours du sommeil. A un stade plus avancé, elle peut concerner tout le corps.

3.5.1.1.2.1.2 Troubles du tonus

Au début de la maladie, une hypotonie est le plus souvent associée à la chorée. La chorée s'aggrave progressivement avec des mouvements de plus en plus amples, incontrôlables, fréquents. Puis elle se stabilise et parfois régresse, laissant la place à une hypertonie extrapyramidale au stade tardif (forme akinéto-rigide de Westphal) (23).

3.5.1.1.2.1.3 Troubles oculomoteurs

Les troubles oculomoteurs sont présents dès le début de la maladie. Il s'agit surtout d'un ralentissement et d'une difficulté d'initiation des saccades et de mouvements de poursuite oculaire saccadés, surtout dans la verticalité (25).

3.5.1.1.2.1.4 Impersistance motrice

Elle se traduit par l'incapacité à maintenir une position fixe : protraction linguale, fermeture des yeux, "signe de la traite" lors du serrement de main (23).

3.5.1.1.2.1.5 Dystonie, troubles de la coordination gestuelle, akinésie

La bradykinésie et pauvreté du mouvement sont également présentes en début d'évolution et vont souvent progresser vers un syndrome akinéto-rigide. Ces altérations du contrôle du mouvement se répercutent précocement sur la motilité oculaire (25). L'atteinte de la musculature pharyngée et laryngée, généralement moins évidente en début de maladie, peut être responsable d'une dysarthrie (avec une parole saccadée, de débit irrégulier, dyspnéique, perturbée par des mouvements involontaires respiratoires et pharyngés et dysphagie). Dans les stades avancés, les dystonies sont fréquentes, plus marquées chez les patients les plus jeunes (23). Elles évoluent parallèlement à la bradykinésie et aux troubles oculomoteurs (26).

3.5.1.1.2.1.6 Troubles de la marche et de l'équilibre

Au fur et à mesure de la progression de la maladie, la marche et l'équilibre deviennent de plus en plus précaires. La marche devient très difficile et le patient chute fréquemment (23).

La perte d'autonomie qui en résulte se conçoit aisément.

3.5.1.1.2.1.7 Autres troubles moteurs

Tremblements, myoclonies, syndrome cérébelleux, troubles posturaux, hyperréflexie ostéo-tendineuse peuvent également être observés. Des crises d'épilepsie se rencontrent rarement. L'aggravation progressive des signes moteurs (notamment d'ordre praxique), majorés par les troubles cognitifs, provoque une difficulté croissante pour la réalisation des gestes complexes, puis des gestes de la vie quotidienne.

Enfin, des troubles dysautonomiques ne sont pas rares : troubles sphinctériens (fuites, mictions impérieuses), hypersudation, troubles sexuels, ainsi que des anomalies métaboliques, notamment un hypercatabolisme qui provoque une perte de poids quasi constante (27).

3.5.1.1.2.2 Les troubles cognitifs

Les troubles cognitifs débutent discrètement, pas toujours en même temps que les troubles moteurs et s'aggravent progressivement pour aboutir à une démence de type sous-cortical: ralentissement de la pensée, troubles mnésiques, attentionnels et surtout des fonctions exécutives (dans la réalisation des tâches complexes) (28). Ces troubles peuvent être majorés par des troubles comportementaux. Au début, les troubles d'attention, de planification et de la mémoire des faits récents prédominent et les fonctions instrumentales sont atteintes dans les stades les plus tardifs (29). Les troubles d'attention et de concentration sont initialement au premier plan, gênant les patients, car sources d'erreurs dans l'activité professionnelle ou d'oublis dans la vie quotidienne.

Le **syndrome dysexécutif** comporte des difficultés de planification, de flexibilité cognitive, de sélection, manipulation et intégration de l'information. Les troubles dysexécutifs affectent le comportement du patient dans des situations de moins en moins complexes au cours de l'évolution, ce qui a un retentissement global dans la vie quotidienne (30).

Les **troubles mnésiques** concernent sélectivement les mémoires antérograde, procédurale et de travail (23).

Les troubles de la mémoire procédurale sont étudiés lors de l'apprentissage de tâches motrices, qui montrent une difficulté de mémorisation de la séquence de gestes, indépendante des troubles moteurs (31). Des troubles de la mémoire de travail ont aussi été mis en évidence, notamment dans les tâches visuelles (32).

Des **troubles visio-spatiaux** apparaissent aussi précocement, correspondant à des difficultés d'organisation des informations spatiales (difficultés de perception et de jugement des relations spatiales, de détection de différences entre deux images, d'orientation ou de copie de schémas...).

Les **fonctions instrumentales** atteintes sont essentiellement les praxies, notamment idéomotrices, aggravant les troubles moteurs (23).

3.5.1.1.2.3 Les troubles psychiatriques

Les troubles comportementaux fluctuent au cours de l'évolution de la MH. Les plus fréquents et les plus précoces sont la dépression, l'irritabilité et l'apathie, qui précèdent parfois les symptômes moteurs (33) et peuvent provoquer des difficultés professionnelles et familiales majeures.

La **dépression** touche environ 40 % des patients (34, 35). Parfois difficile à différencier de l'apathie, elle ne justifie pas des mêmes traitements. Le taux de suicide est significativement augmenté chez les malades et porteurs sains (36, 37). Des **états maniaques** et hypomanes ont été plus rarement décrits (23).

L'irritabilité touche environ la moitié des patients (38). Elle est remarquée par le conjoint, souvent avant les signes moteurs. Elle est probablement liée à la perte de flexibilité mentale et aux difficultés d'adaptation entrant dans le cadre du syndrome dysexécutif. Il en résulte une **agressivité** dirigée fréquemment contre la famille ou contre le patient lui-même, rendant parfois le maintien au domicile périlleux. Ces symptômes, souvent minimisés ou niés par les patients, peuvent être efficacement traités (23). **L'apathie** se caractérise par une perte d'intérêt pour les activités habituelles, un manque d'initiative, une indifférence à soi et aux autres. Elle se différencie de la dépression par l'absence de tristesse, de dévalorisation, de pessimisme, de perte de l'élan vital. Elle touche plus de 50 % des patients (38), elle est présente aux stades précoces, et s'aggrave progressivement. Elle est souvent mal vécue par la famille qui a du mal à accepter qu'il s'agisse d'un symptôme de la maladie (23).

D'autres troubles sont rencontrés, avec une fréquence moindre mais nettement supérieure à celle de la population générale : troubles obsessionnels compulsifs, psychoses, hallucinations, addiction (alcool, tabac, excitants, drogues...), troubles des conduites alimentaires (boulimie, refus alimentaire), troubles des

conduites sexuelles (25 à 30 %, souvent augmentation, parfois diminution de la libido), comportements antisociaux (vol, vagabondage, actes criminels) (23).

3.5.1.1.3 Examens complémentaires

3.5.1.1.3.1 Imagerie cérébrale :

L'imagerie cérébrale a peu de valeur diagnostique mais peut être utile en cas de suspicion d'une autre maladie associée. L'anomalie la plus évidente visible à l'IRM et à la tomodensitométrie du cerveau est une atrophie du striatum, en particulier des noyaux caudés et du cortex en phase tardive (Figure 7) (39).

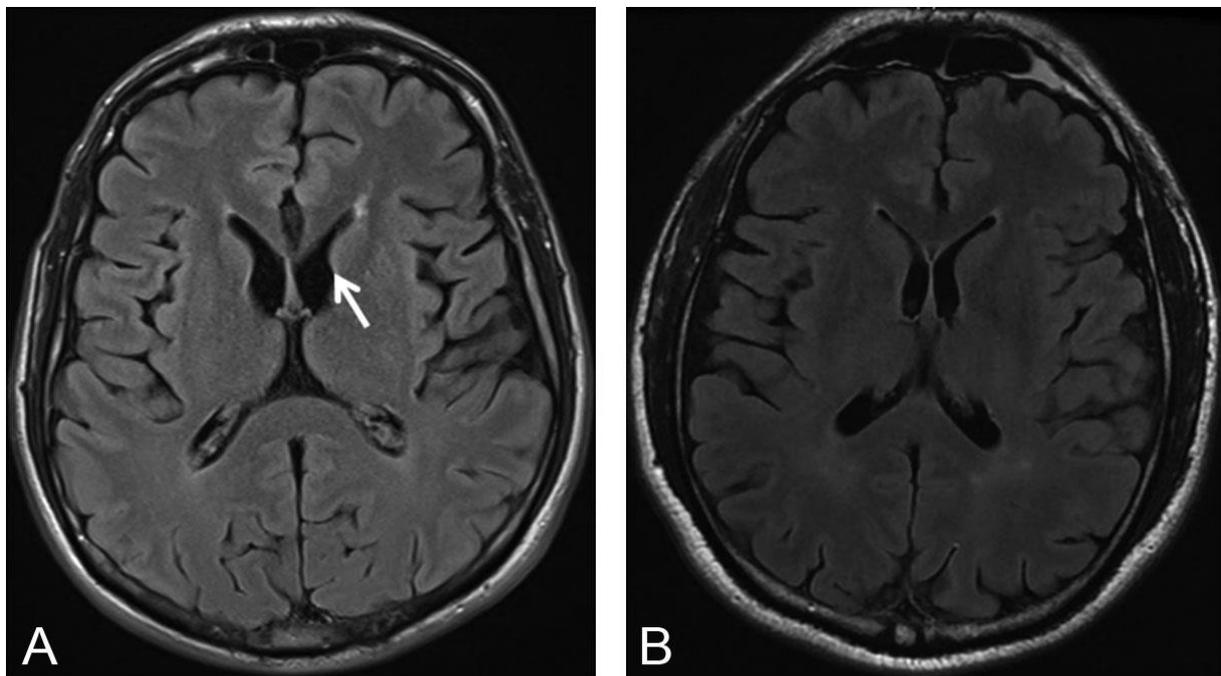


Figure 8: IRM cérébrale montrant une atrophie du noyau codé (63)
Séquence T2/Flair révélant une atrophie modérée du striatum (flèche) dans une forme débutante de la maladie de Huntington (A), comparativement à un patient contrôle (B)

3.5.1.1.3.2 PET-scan au fluorodéoxyglucose :

C'est une technique de médecine nucléaire qui peut également être utilisée. Il met en évidence une diminution du métabolisme du glucose striatal chez les malades (40).

3.5.1.1.3.3 Le test diagnostique :

Le test génétique permet de confirmer avec un haut degré de certitude le diagnostic de MH (41). Il consiste en la recherche, à partir d'un prélèvement sanguin, de la mutation responsable de la maladie. Le diagnostic génétique n'est réalisé qu'après un conseil génétique et l'obtention d'un consentement éclairé. L'obtention du diagnostic chez des patients majeurs incapables de fournir un consentement (patients déments ou ayant des troubles psychiatriques graves, patients sous tutelle) doit faire l'objet d'une procédure particulière qui requiert la signature du représentant légal.

L'anomalie génétique est une expansion de triplets CAG (Figure 8) dans le gène *IT15* situé sur le bras court du chromosome 4.

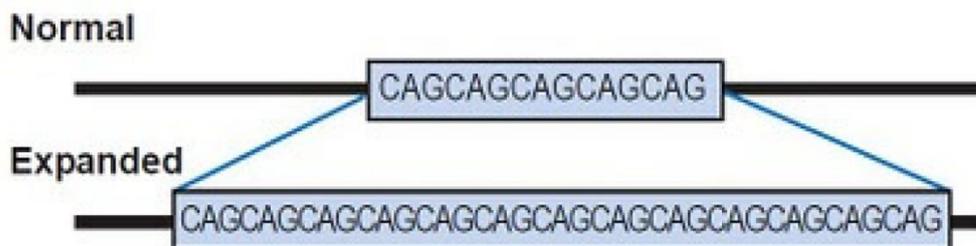


Figure 9: Comparaison de l'expansion de CAG entre sujet normal et malade.

- Pour un nombre de répétitions CAG de **36 à 39**, la pénétrance est dite incomplète ou réduite.
- Pour un nombre de répétitions CAG de **40** ou plus, la pénétrance est dite complète.

3.5.1.2 Formes cliniques:

3.5.1.2.1 Forme juvénile :

C'est une forme clinique débutant avant l'âge de 20 ans, et représentant 10% des cas et dans 2% des cas avant l'âge de 10 ans (42). Elle résulte en général d'une transmission paternelle avec anticipation et un nombre élevé de triplets (> 50). Elle est volontiers révélée par des troubles cognitivo-comportementaux, entraînant des difficultés scolaires, ou faisant suspecter des pathologies psychiatriques, par exemple une schizophrénie. L'épilepsie est fréquente, généralement de type généralisée (crises tonico-cloniques ou absences). Les symptômes moteurs regroupent, de diverses manières, syndrome akinéto-rigide de type parkinsonien (forme de Westphal), dystonie, myoclonies, troubles oculomoteurs, syndrome cérébelleux, tics et stéréotypies, dysarthrie, troubles de déglutition. Il n'y a généralement pas de chorée. L'évolution est plus rapide que dans la forme classique de l'adulte, notamment la détérioration cognitive. (23)

3.5.1.2.2 Forme tardive :

Les formes tardives débutent par définition après l'âge de 60 ans (4). D'évolution plus lente, ces formes tardives sont plutôt transmises par la mère, avec un faible nombre de triplets CAG (43).

Chez les patients les plus âgés, le diagnostic est difficile du fait de l'absence d'antécédents connus et de la présentation volontiers mono symptomatique de la MH, qui fait évoquer d'autres diagnostics à cet âge. En effet, il est possible de voir des patients chez qui l'atteinte est purement motrice (chorée, troubles de la marche, dysarthrie), ou purement cognitive, plus rarement psychiatrique (23).

3.5.2 Diagnostic présymptomatique :

Le diagnostic présymptomatique est un test génétique qui permet de détecter la présence du gène responsable de la MH avant l'apparition des premiers symptômes chez une personne majeure à risque, c'est-à-dire appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée et confirmée génétiquement. Cette procédure doit respecter quatre principes fondamentaux :

- L'autonomie du sujet
- Le droit de savoir ou de ne pas savoir
- La confidentialité et le respect de la vie privée
- La formulation d'un consentement éclairé.

3.5.3 Diagnostic prénatal :

Il est réalisé pour les grossesses à risque à partir de prélèvement de choriocentèse.

3.5.4 Diagnostic différentiel :

Devant une chorée isolée, il est légitime de rechercher, avant de proposer un diagnostic en biologie moléculaire, des causes non génétiques de chorée (iatrogène, infectieuses, immunologiques, vasculaires, métaboliques, toxiques...). Certaines chorées se manifestant à un âge avancé, autrefois appelées « chorées séniles » sont souvent iatrogènes ou vasculaires, mais doivent aussi faire évoquer une forme tardive de la MH sans antécédent familial. Les autres chorées génétiques sont, le plus souvent, en dehors de la chorée héréditaire bénigne, évolutives, associées à d'autres symptômes neurologiques (atteinte cognitive, syndrome parkinsonien, ataxie cérébelleuse, neuropathie, atteinte musculaire etc...). Elles sont habituellement plus rares que la MH et leur diagnostic sera volontiers confié à un neurologue et/ou généticien. Au sein des maladies génétiques comportant une chorée, on peut citer des pathologies avec un phénotype proche de celui d'une MH dont le diagnostic est souvent fait dans un 2^{ème} temps si la biologie moléculaire du gène *IT15* est négative.

On distingue alors des maladies dominantes : Huntington's disease Like2 ou HD-L 2 (gène de la *junctophiline*), Dentatorubral-pallidolusian atrophy ou DRPLA (gène de l'*atrophine 1*), l'ataxie spinocerebelleuse ou SCA 17 (gène *TBP*) et des maladies récessives (neuroacanthocytoses) ou liées à l'X (syndrome de McLeod).

3.5.5 Evolution :

La maladie de Huntington progresse lentement avec une issue fatale en 15 à 18 ans (4). Les patients décèdent le plus souvent de complications infectieuses (pneumopathies d'inhalation surtout) ou par suicide.

L'ensemble des symptômes présents chez un patient peut être très variable. Chaque patient justifie donc d'une évaluation poussée afin de juger de l'évolution de la maladie et de proposer une prise en charge complète et adaptée. La *Unified Huntington Disease Rating Scale* (UHDRS) (Tableau I) est l'échelle la plus utilisée pour l'évaluation clinique et le suivi des patients (45).

Tableau I : Les points principaux de l'United Huntington's Disease Rating Scale

I. Motricité

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

II. Evaluation cognitive

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

III. Evaluation comportementale

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

3.6 Prise en charge :

Il n'existe à l'heure actuelle pas de traitement modifiant le cours de la MH (44). La prise en charge est symptomatique, assurée de manière conjointe par une équipe multidisciplinaire (neurologues, généralistes, généticiens, psychiatres, médecins de rééducation, urgentistes) dans l'optique d'améliorer la qualité de vie du patient.

3.6.1 But :

Le but de cette prise en charge, pluridisciplinaire, est de préserver le plus longtemps possible l'autonomie du patient, la vie professionnelle et sociale, la qualité de vie, l'harmonie familiale et les ressources financières.

3.6.2 Moyens :

Ils existent des moyens pharmacologiques et non pharmacologiques

3.6.2.1 Moyens pharmacologiques :

Ils font appel à la Tétrabénazine, les Neuroleptiques atypiques (et souvent typiques), aux Benzodiazépines, les Antidépresseurs, les Antiparkinsoniens et autres en fonction de la symptomatologie.

3.6.2.2 Moyens non pharmacologiques :

Ce sont : La kinésithérapie, la psychothérapie, l'ergothérapie, l'orthophonie et autres

3.6.3 Indications :

La chorée peut être améliorée par un traitement médicamenteux (46). L'utilisation en première ligne de neuroleptiques comme la risperidone, l'olanzapine, l'aripiprazole ou le tiapride est recommandée (47).

En l'absence d'étude montrant la supériorité d'un médicament, le choix varie d'un médecin à l'autre. On commencera par de faibles doses et restera attentif aux effets secondaires de ces molécules, notamment le parkinsonisme pour nombre d'entre elles. Dans les cas de chorée sévère, la tétrabénazine, un dépléteur central de la dopamine, pourra être introduite.

Ce médicament est d'ailleurs le seul approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour la chorée dans la MH. La prescription de tétrabénazine en première ligne est ainsi préconisée par certains experts (47). Dans les cas de dépression, psychose ou agressivité concomitante, outre les antidépresseurs, un neuroleptique, agissant à la fois sur la chorée et le problème psychiatrique, sera indiqué. Dans les stades avancés, des myorelaxants ou benzodiazépines peuvent s'avérer utiles pour améliorer la dystonie. Parmi les mesures non médicamenteuses, la physiothérapie est fortement recommandée à tous les stades de la maladie (48). Pour la dysphagie, une évaluation et conseils d'un spécialiste ORL expérimenté permettent souvent d'améliorer la déglutition et de diminuer la fréquence des fausses routes. Lorsque ces mesures deviennent insuffisantes, la nutrition par gastrotomie endoscopique percutanée (PEG) préviendra les complications de type broncho-aspiration et étouffement.

Il n'y a pas de traitement reconnu des troubles cognitifs dans la MH. Une évaluation neuropsychologique est souvent proposée dans le cadre du suivi et peut s'avérer utile pour justifier des adaptations professionnelles ou demande de rente. Les tests neuropsychologiques peuvent également donner une bonne indication sur l'aptitude à la conduite automobile (49). Cette question doit d'ailleurs être abordée assez tôt avec le patient et sa famille pour prévenir les accidents. Pour les comportements agressifs, les neuroleptiques associés à une thérapie comportementale sont recommandés. En cas d'irritabilité accompagnée d'anxiété ou de dépression, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine seront par contre privilégiés (50).

4 METHODOLOGIE

4.1 Type et période d'étude :

Il s'agissait d'une étude de recherche active, longitudinale, descriptive qui s'est déroulée sur une période de 18 mois allant du 1^{er} Septembre 2016 au 28 Février 2018.

4.2 Cadre de l'étude :

La partie clinique de l'étude s'est déroulée dans le Service de Neurologie du CHU du Point "G" et la partie biologique dans le laboratoire de Neurosciences de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) ou du Service de Neurologie du CHU du Point G, Bamako, Mali et, au besoin, dans des laboratoires partenaires au National Institutes of Health (NIH) aux U.S.A et University College London (UCL).

4.3 Population d'étude :

Elle portait sur les patients vus en consultation ou à domicile, présentant des signes de la maladie de Huntington et inclus dans le protocole de recherche de H3Africa.

4.4 Echantillonnage :

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

4.4.1 Critères d'inclusion :

Il s'agissait des patients présentant le phénotype de la MH avec ou sans histoire familiale ayant signé un consentement éclairé et adhérant au protocole de recherche H3Africa au Mali.

4.4.2 Critères de non inclusion :

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

4.5 La procédure de collecte des données :

La collecte des données était réalisée comme suit :

4.5.1 L'information:

Les médecins susceptibles de voir ces patients, les neurologues étaient informés de notre étude. Aussi, par occasion, notre étude était expliquée sur les antennes télé ou radio de la place. A travers des présentations scientifiques, le personnel soignant était informé et invité à référer toute suspicion de MH.

4.5.2 Enrôlement et consentement:

Les patients et les membres de leur famille désireux de participer à l'étude suivaient un exposé au cours duquel l'étude était expliquée en détail sur son but, ses avantages et ses risques en plus de quelques informations sur la pathologie en question, la maladie de Huntington. Ceci permettait aux participants de prendre leur décision en toute connaissance de cause.

Deux exemplaires de fiches de consentement (plus assentiments pour les mineurs et les déficients mentaux) comportant les contacts de notre équipe et du comité d'éthique étaient volontairement signés par chaque participant et un témoin en plus de la signature de l'investigateur. Le patient gardait une fiche et l'autre restait avec notre équipe.

Certains de ces patients étaient vus dans le Service de Neurologie du CHU du Point G au cours de nos consultations neurogénétiques, venus d'eux-mêmes ou référés par des collègues opérant dans d'autres structures et d'autres étaient vus à domicile.

Un numéro d'anonymat unique d'étude était attribué à chaque participant et les familles étaient numérotées par ordre d'enrôlement. Certains parents non atteints étaient inclus servant de contrôle.

4.5.3 Le test génétique

4.5.3.1 La collecte de sang

Étaient prélevés 10 ml de sang périphérique chez tous les sujets de notre étude. Le matériel utilisé pour cela comprenait du coton hydrophile, de l'éthanol, des épicroâniennes, des garrots et des tubes mouillés EDTA. Les parents proches non affectés étaient prélevés comme témoins.

4.5.3.2 L'extraction d'ADN :

Nous avons disposé pour l'extraction d'ADN de deux laboratoires bien équipés. Le kit d'extraction est Puregene Blood DNA Kit C (Qiagene, CA, USA). Le matériel utilisés pour l'extraction d'ADN est cité et décrit en annexe 1. Le protocole d'extraction était le suivant :

- **Lyse des GR:** Une première étape consiste à éliminer les globules rouges. On ajoute aux prélèvements effectués 30 ml d'une solution (RBC lysis solution) qui fera éclater les globules rouges. Les globules blancs étant beaucoup plus résistants, ne seront pas détruits. Comme les globules rouges ne contiennent pas d'ADN, celui-ci sera extrait des globules blancs.

- **La centrifugation:** La centrifugation permet de séparer les globules blancs des débris de globules rouges. Centrifugé à 2000xg (rcf) à 25° et cela pendant 2 mn. À la fin de la centrifugation, il apparaît au fond du tube un culot blanc (ce sont les restes de globules blancs) et un surnageant rouge (ce sont les débris de globules rouges) que l'on va retirer du tube.

- **La destruction des globules blancs:** (ou lyse des blancs) : Pour cette étape, on utilise une solution agressive de détergent afin de déstabiliser la membrane des globules blancs et le noyau de la cellule. On ajoute 10 ml de solution de lyse cellulaire « cell lysis solution » puis vortex fortement pendant 10 s et ainsi une solution gluante est obtenue. Suite à cette étape, le tube contient un mélange d'ADN, et les restes des cellules (fragments de protéines, résidus de la membrane de la cellule et toutes les molécules du cytoplasme).

- **Précipitation de l'ADN:** Grace 3.33 ml d'une solution de Protein precipitation, vortexée vigoureusement pendant 20s puis centrifuge à 25°C 2000 x g (rcf)* pendant 5 mn.

On met d'abord délicatement de l'isopropanol 2 dans un nouveau tube de 50 ml et on mélange délicatement le tube. Une fois la centrifugation terminée le liquide sera versé dans de nouveaux tubes contenant de l'isopropanol, puis remué 50 fois, on observe la formation d'une masse opaque, sous forme de « pelote » : c'est l'ADN.

- **Élimination de la solution de lyse :** Le tube doit repasser dans la centrifugeuse à 25°C, 2000xg (rcf)* pendant 3mn; pour mettre la pelote d'ADN au fond du tube. Ainsi, on pourra éliminer le surnageant contenant les restes de la cellule sans toucher à l'ADN.

- **Lavage à l'éthanol :** On ajoute 10 ml d'éthanol 70%: préparé à partir de 35ml d'éthanol pur et 15 ml d'eau pour un tube de 50 ml. Pour débarrasser le culot de toute impureté après de multiples manipulations, il va être lavé en le remuant plusieurs fois. Centrifuger à 25°C à 2000xg (rcf) pendant une minute

- **L'hydratation de l'ADN :** Quand l'ADN est en pelote sèche, il ne peut être utilisé pour des analyses de biologie moléculaire. On doit donc le réhydraté dans une solution de 500 µl de solution d'hydratation d'ADN « DNA hydration solution ». L'ADN sera totalement réhydraté lorsque la pelote aura disparu. Pour une meilleure hydratation de l'ADN, on chauffe le tube à 65°C pendant 1 heure.

Une fois l'heure épuisée, centrifuger l'ADN sur une courte durée de quelques secondes pour pouvoir rassembler les gouttelettes éparpillées dans le tube suite de l'évaporation. Placer l'échantillon en léger balancement durant toute la nuit.

Le lendemain l'échantillon d'ADN pur sera centrifugé brièvement et mis dans un nouveau tube gradué avec le sticker correspond, conserver à -80° C pour un stockage prolongé

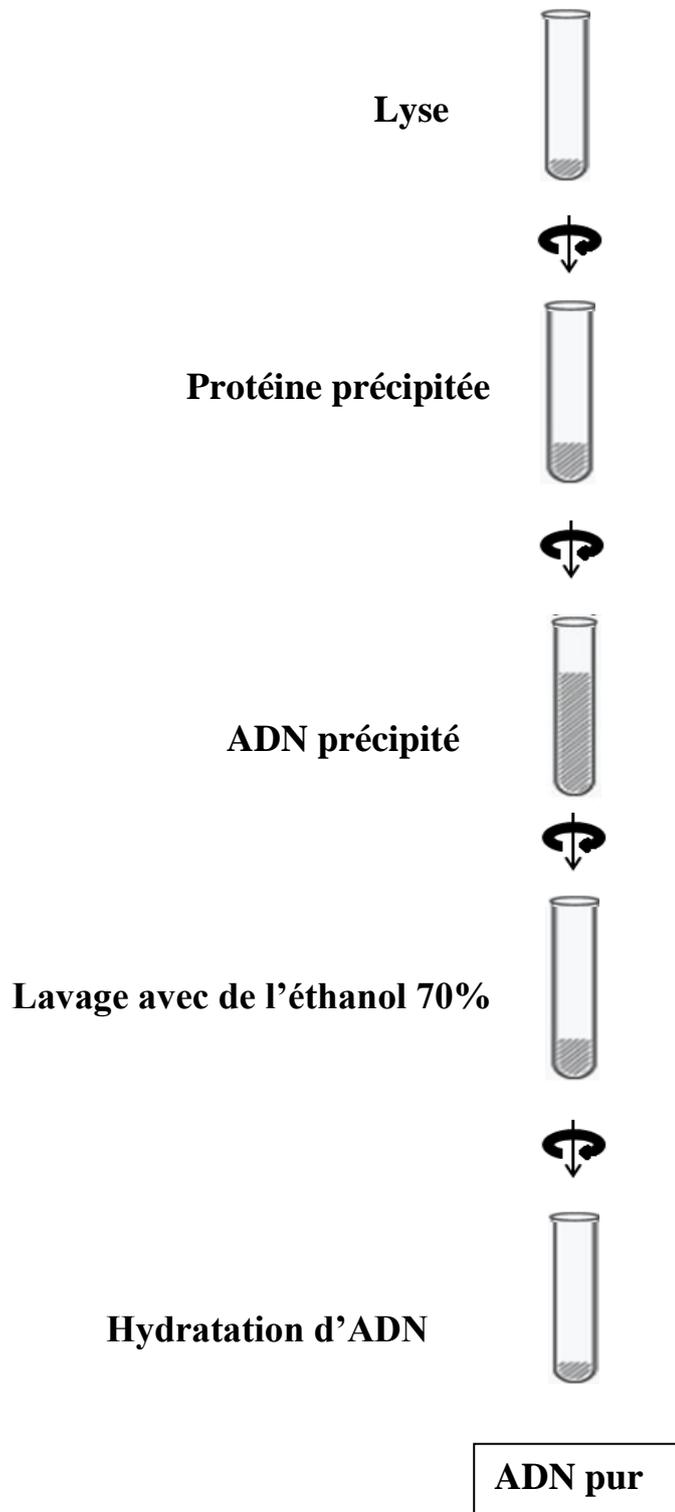


Figure 10: Schéma d'extraction d'ADN Simple

4.5.3.3 La PCR simple (Sanger) :

Des amorces couvrant la répétition de CAG sur le gène *IT15* ont été commandées de la compagnie IDT DNA Technologies Inc. (USA) pour l'amplification de cette région par PCR. Le master mix Fast Start Master Mix de Roche (USA) a servi de solution de PCR.

Le but, le matériel et la technique utilisée pour la PCR sont les suivants :

But: Elle a pour but de produire une quantité élevée d'un fragment d'ADN.

Matériels: la PCR a été effectuée en utilisant les matériaux suivants

- ADN à amplifier
- Amorces:
 - 5'-ATGAAGGCCTTCGAGTCCCTCAAGTCCTTC3'
 - 5'AAACTCACGGTC GGTGCAGCGGCTCCTCAG-3'
- DNTPs (désoxynucléoside triphosphates)
- Polymérase (enzyme): assemble le nouveau brin d'ADN
- Solution tampon: qui permet à la réaction de se tenir
- Eau

Protocole

L'amplification a été réalisée dans une réaction de 25 µl en utilisant 50 ng d'ADN génomique et 5 µg de chaque amorce. Après chauffage à 94 ° C pendant 1,5 min, la réaction a été recyclée selon le programme suivant: 40 cycles de 1 min à 94°C, 1 min à 60 ° C, 2 min à 72 ° C. Les produits ont été résolus sur 5% de gels de polyacrylamide dénaturants. Le produit de PCR de cette réaction utilisant le cosmide L191 Fl (CAG₁) car le modèle était de 247 pb. Les tailles des allèles ont été estimées selon une échelle de séquence d'ADN, les produits de PCR des cosmides séquencés, et les bandes de fond invariables souvent présentes sur le gel.

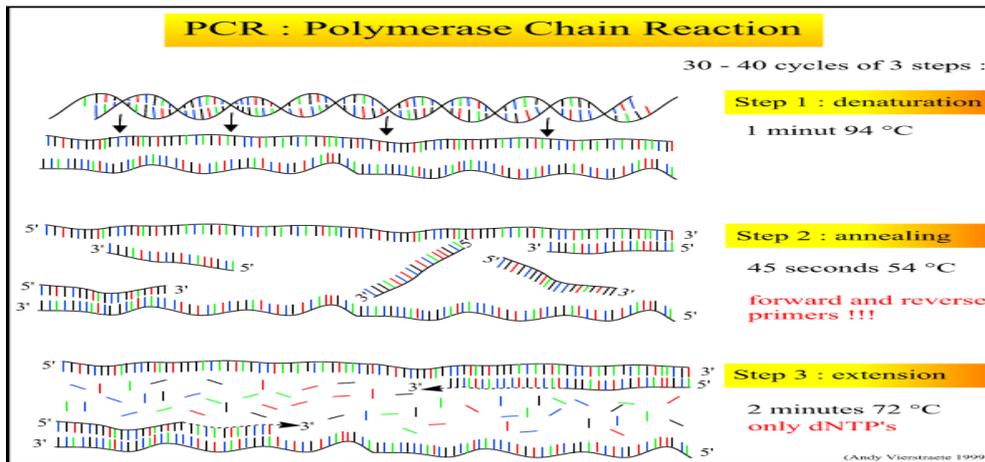


Figure 11: Protocole de la PCR

Résultat: c'est obtenir 100 000 paires de bases en une minute environ voire figure ci-dessous

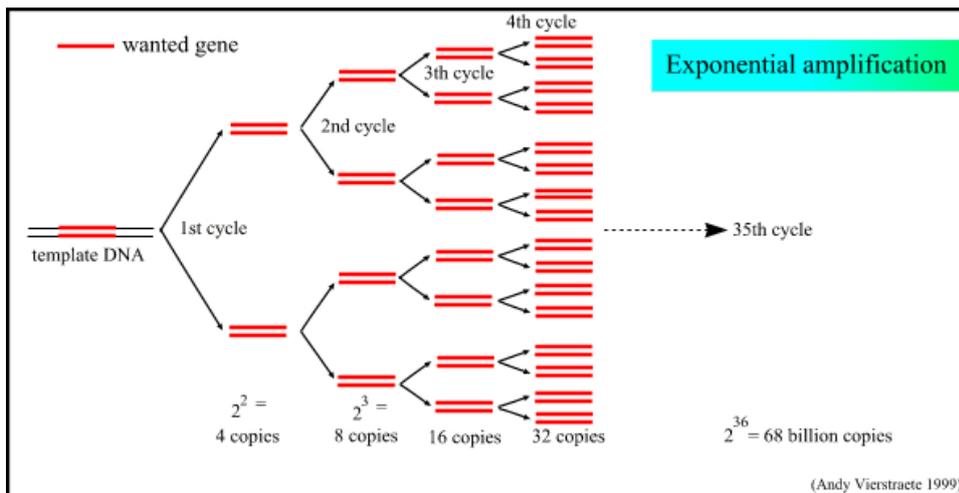


Figure 12: résultat de la PCR de deux copies à 32 cop

Les produits de PCR ont été visualisés par électrophorèse sur gel d'agarose de 1,5%, obtenu par dissolution à l'eau chaude de la poudre d'agarose dans une solution tampon Tris/Borate/EDTA (TBE) à PH 8,2 contenant de l'ethidium bromide et refroidissement jusqu'à une température voisine de 50°C. Le support de migration est constitué d'un gel d'agarose à 1,5% qui permet de séparer les fragments de taille comprise entre 200 et 600 Pb, environ.

La séparation s'est faite à voltage constant, 100-150 volts pendant 40 à 60 minutes environ de migration utilisant un appareil RunOne System (Embi Tec, San Diego, USA). Les bandes ont été coupées et purifiées en utilisant le kit Qiagen Gel Extraction Kit (Qiagen, Valencia, CA USA).

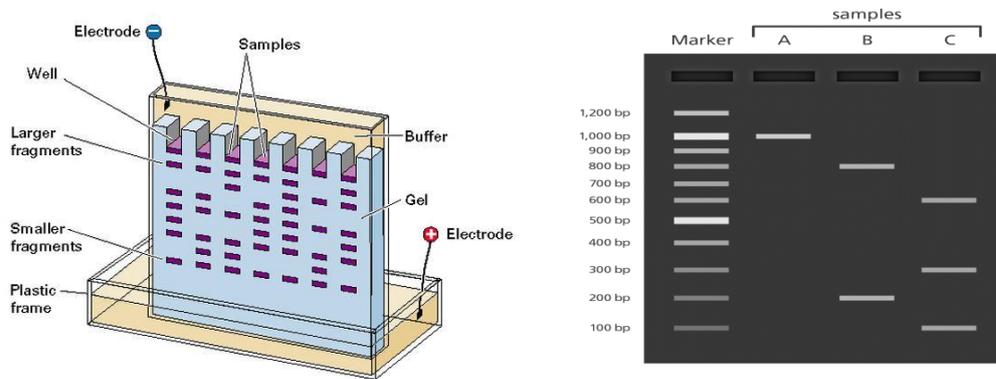


Figure 13: Electrophorèse d'ADN sur gel d'agarose (51)

4.5.3.4 Le séquençage :

Un séquençage du gène *IT15* a été fait en utilisant un séquenceur Beckmann Coulter CEQ 8000 (California, USA) ou un séquenceur ABI (Applied Biosystems), (Maryland, USA). Le software ChromaPro a été utilisé pour visualiser les chromatogrammes et l'outil BLAST (Basic Local Alignmet Search Tool) de NCBI (National Center for Biotechnology Information) pour détecter la mutation. C'est un outil de recherche bio-informatique qui permet de comparer la séquence d'ADN amplifiée du patient avec celle de la séquence de référence de la base de données (8). Les répétitions ont été manuellement comptées pour confirmer l'expansion anormale.

4.5.4 Variables :

Les variables caractéristiques principales de notre étude étaient :

- Variables sociodémographiques: âge, sexe, profession, ethnie, origine géographique, statut matrimonial.

Les variables sociodémographiques étaient obtenues à travers l'interrogatoire du patient et/ou de ses proches et notifiées sur un dossier médical.

- Variables cliniques: Troubles moteurs, troubles cognitifs et troubles psychiatriques.

L'évaluation clinique comprenait le poids, le score moteur TMS (Total Motor Score) de la UHDRS (Unified Huntington's disease Rating Scale), un sujet sain ayant zéro et le score maximal étant de 124. Elle évalue l'oculomotricité, la dysarthrie, l'impersistence motrice (protrusion linguale), l'habilité et la planification manuelle (épreuve de Luria), la bradykinésie, la rigidité, la dystonie, la chorée, la marche et l'équilibre (Annexe 2). L'évaluation neuropsychologique comprenait un MMS (Mini Mental State) classique (Annexe 3). L'évaluation psychiatrique était effectuée par interrogatoire et l'examen physique, aucune échelle n'a été utilisée pour cette évaluation.

- Variables paracliniques: imagerie cérébrale, bilan biologique, test génétique.

4.5.5 Recueil et analyse des données :

Le masque de saisie, et l'analyse des données ont été effectués dans le logiciel Microsoft office 2010, et les graphiques ont été réalisés dans le tableur Excel 2010. Nos moteurs de recherche et de citations bibliographiques ont été : Google Scholar, PubMed, Amazone.fr.

4.6 Limites de l'étude :

L'inaccessibilité de certaines zones ou d'autres membres de famille avait limité notre pouvoir d'enrôlement de sujets significatifs. On note également des difficultés d'adaptation de certaines échelles d'évaluation à nos patients compte tenu du contexte socio-culturel.

4.7 Considérations éthiques

Notre étude se fait dans le cadre d'un projet de recherche approuvé par les comités d'éthique Malien (FMPOS) et du NIH (USA).

L'éligibilité des participants à notre étude était conditionnée à la signature du consentement éclairé. Le consentement était fait par un investigateur expérimenté. L'étude était expliquée à la famille ou au patient s'il est seul. Cet exposé avait pour but de s'assurer que chaque participant comprend les détails et tous les points importants de l'étude à savoir : le caractère volontaire de la participation, le but de l'étude, les critères de participation, les procédures, les risques et désagréments, la confidentialité et la compensation financière. Le consentement est en français. Cependant, il était traduit dans la langue du participant qui ne comprend pas français. A noter que notre équipe contient des investigateurs fluents en Bamanakan, en Peuhl, en Sonrhai, en Soninké, en Dogon et en Khassonké. Un assentiment est fait pour les mineurs et les personnes handicapées.

Les fiches d'enquête établies étaient dotées de numéros de sticker afin de garantir l'anonymat des participants et la confidentialité des informations recueillies. Le même numéro était retrouvé sur la fiche d'enquête et sur le tube de prélèvement pour un même participant. Des numéros de téléphone des participants étaient répertoriés pour la retro information. Toutes les données, y compris un fichier principal reliant les numéros d'échantillons d'ADN aux participants étaient stockées dans un serveur institutionnel sécurisé. Le retrait des participants à notre étude était volontaire à tout moment sans répercussion sur sa prise en charge clinique.

5 RESULTATS :

Onze familles comportant quatorze patients avec phénotype de la MH ont été inclus dans notre étude.

5.1 Epidémiologie

5.1.1 Fréquence

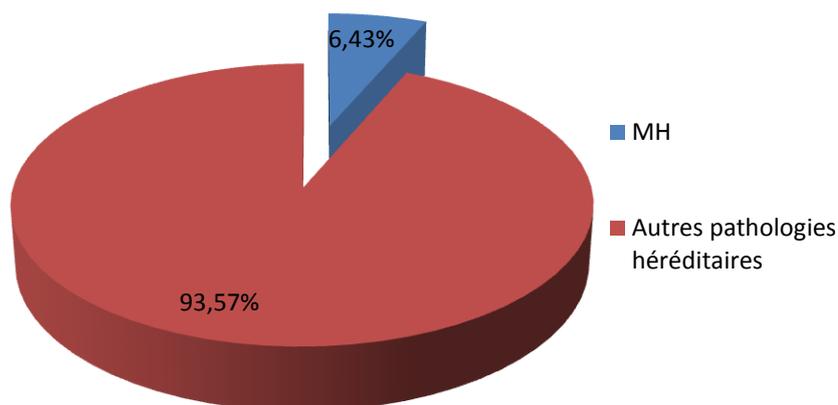


Figure 14: Répartition des familles selon le type de pathologie héréditaire

Les familles avec le phénotype de la maladie de Huntington représentaient 6,43% des 171 familles atteintes de maladies héréditaires enrôlées dans notre protocole.

5.1.2 Sexe des patients

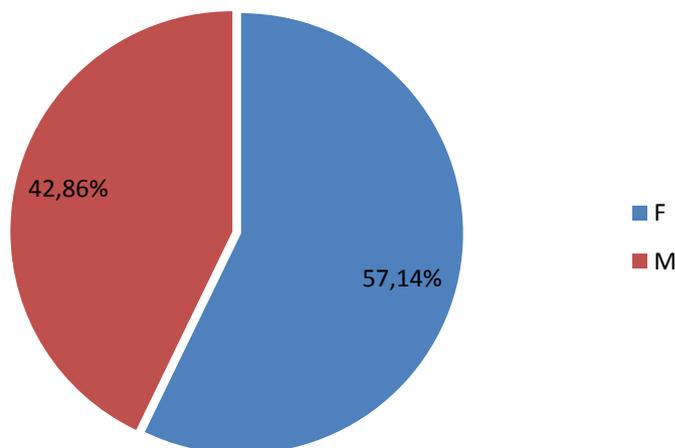


Figure 15: Répartition des patients selon le sexe

Les femmes étaient plus représentées dans notre étude avec un sexe ratio de 1,3 en leur faveur.

5.1.3 Age des patients au moment de l'inclusion

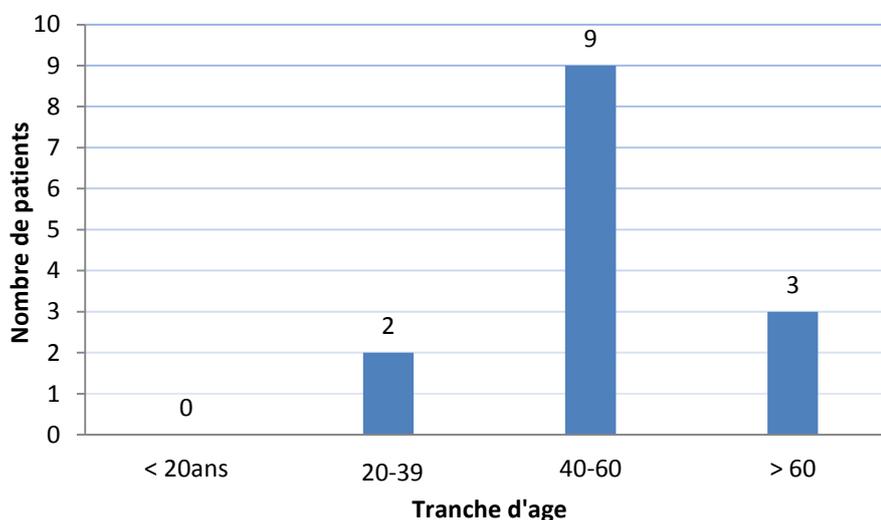


Figure 16: Répartition des patients selon l'âge au moment de l'inclusion

La tranche d'âge la plus représentée était celle de 40-60 ans avec neuf patients (64.28%). L'âge moyen de nos patients était de 52 ans avec des extrêmes de 36 et 66 ans.

5.1.4 Profession

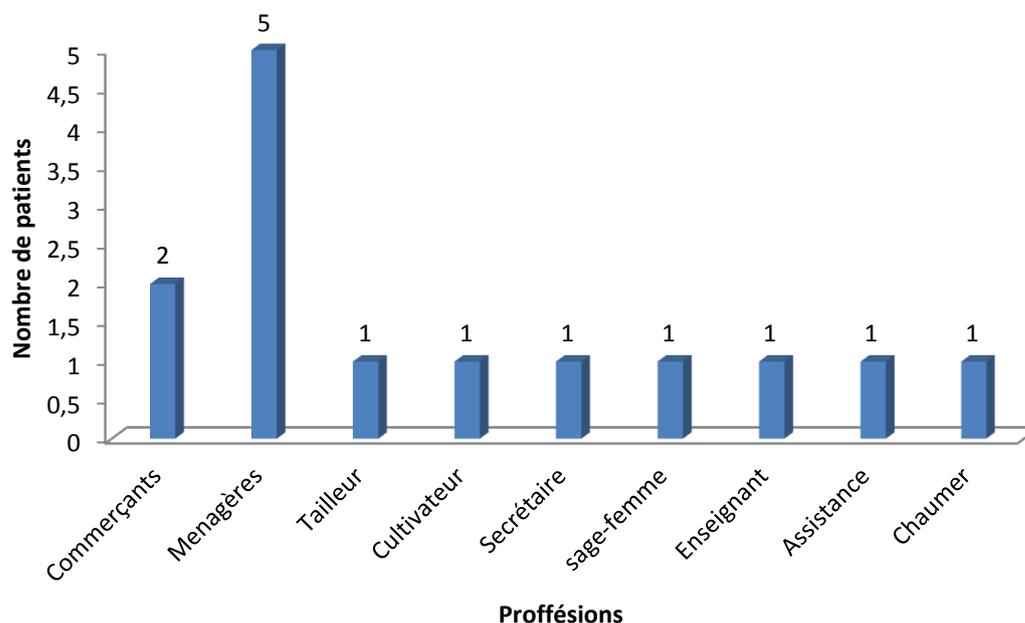


Figure 17: Répartition des patients selon la profession

Les ménagères étaient les plus représentées dans notre étude avec une fréquence de 35,71%.

5.1.5 Origine géographique :

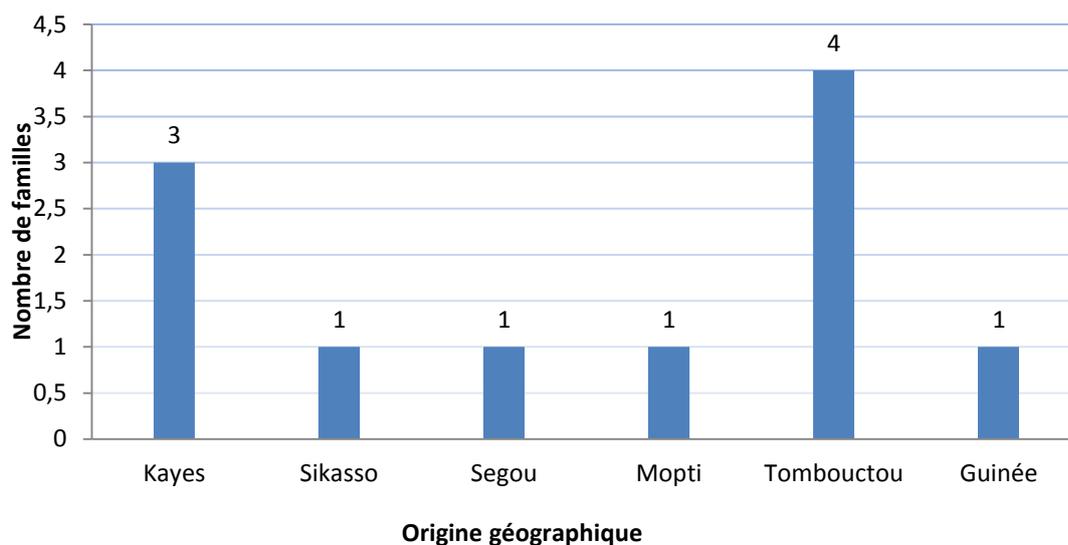


Figure 18: La répartition des familles selon l'origine géographique

La région de Tombouctou était la plus représentée avec une fréquence de 36,36%. Une de nos familles était originaire de la Guinée Conakry.

5.1.6 Ethnie :

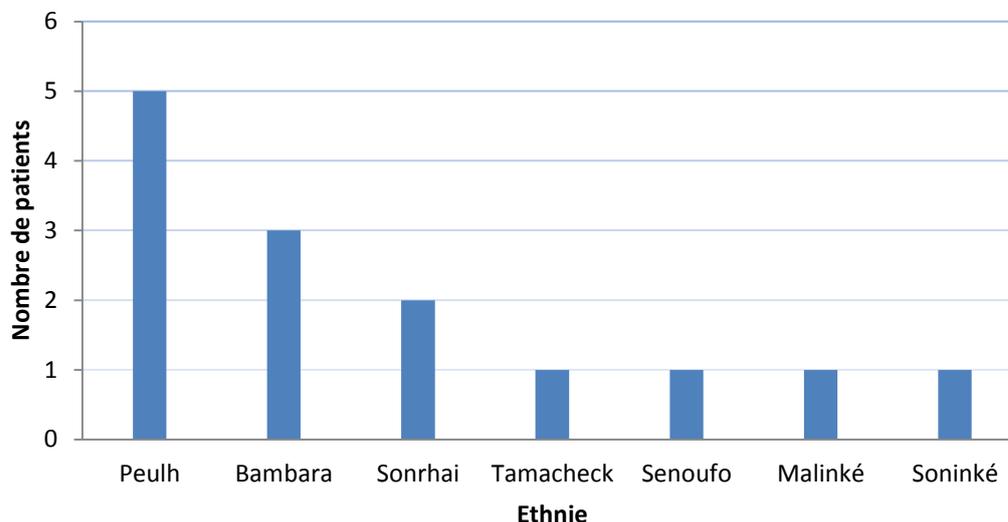


Figure 19: La répartition des patients selon l'ethnie

Les peulhs étaient les plus représentés dans notre étude avec 35,71% des cas, suivis des Bambara.

5.2 Evaluation clinique

5.2.1 Age de début des symptômes

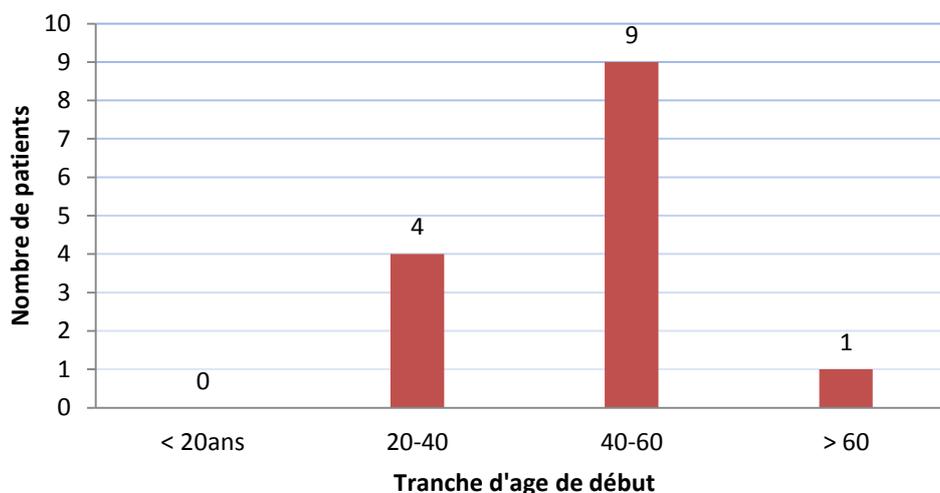


Figure 20: Répartition des patients selon l'âge de début des symptômes

Dans 64,3% des cas l'âge de début des symptômes était situé entre 40 et 60 ans. L'âge moyen de début des symptômes était de 46,4 ans avec des extrêmes de 34 et 62 ans. Nous avons noté un cas (7,14%) de forme tardive.

Le délai moyen entre le début de la maladie et le diagnostic était de 5,57 ans avec des extrêmes de 1 et 20 ans.

5.2.2 Premiers symptômes :

Tableau II: Répartition des patients selon les premiers symptômes

Signes cliniques	Nombre	Pourcentage
Mouvements anormaux	11	78,58
Mouvements anormaux+ Dysarthrie	1	7,14
Irritabilité	1	7.14
Insomnie + Palpitations	1	7.14
Total	14	100

La présentation clinique initiale était motrice chez 12 patients (85.72%) faite essentiellement de mouvements anormaux (100%).

5.2.3 Symptômes présents lors du diagnostic :

Tableau III: Répartition des patients selon les signes cliniques

Troubles	Nombre	Pourcentage
Moteurs	14	100
- Chorée	14	100
- Troubles oculomoteurs	9	64,8
- Troubles déglutition	2	14,28
- Dysarthrie	8	57,14
- Rigidité	8	57,14
- Bradykinésie	2	14,28
- Dystonie	1	7,14
- Troubles de la marche	6	42,86
Cognitifs	10	71,43
- Troubles de mémoire	10	71,43
- Troubles de l'attention	1	7,14
Psychiatriques	7	50
- Irritabilité	6	42,86
- syndrome dépressif	1	7,14
- Anxiété	2	14,28
Autres signes	8	57,14
- Signes pyramidaux	6	42,86
- Trouble sensitif	2	14,28
- Signes cérébelleux	3	21,43
- Insomnie/Palpitation	2	14,28

Tous nos patients présentaient des mouvements choréiques, dont neuf (64,3%) avec une atteinte généralisée, trois (21,4%) avec une atteinte des quatre membres, un (7,14%) avec une atteinte oro-faciale et une patiente (7,14%)

présentait une hémichorée gauche (patiente ayant fait un AVC ischémique avec déficit hémicorporel droit). Le score moyen du TMS de l'UHDRS était de 58,8 avec des extrêmes de 13 et 82.

Dix patients (71,43%) avaient une atteinte cognitive avec un score moyen du MMS était de 25 et des extrêmes de 12 et 29.

Les troubles psychiatriques étaient retrouvés chez sept patient (50%).

5.3 Aspect génétique :

5.3.1 Histoire familiale :

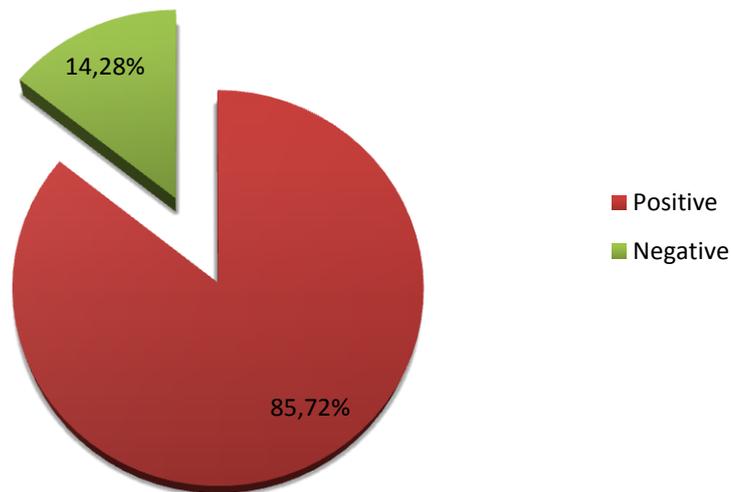


Figure 21: La répartition des familles selon l'histoire familiale de la maladie

Une histoire familiale a été retrouvée chez 12 patients (85,72%).

5.3.2 Origine de la transmission

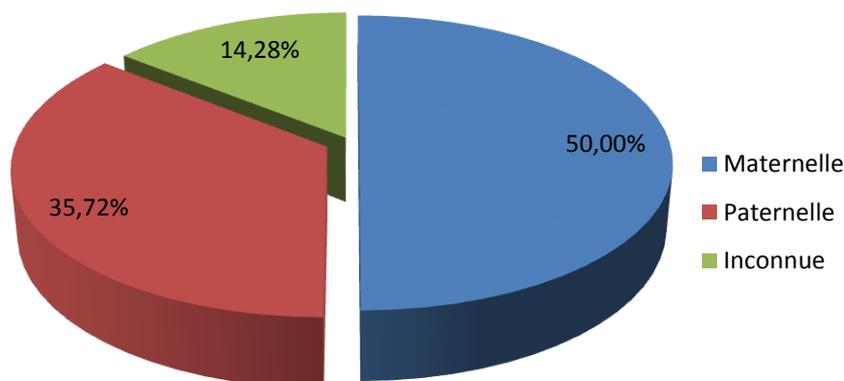


Figure 22: La répartition des familles selon l'origine de la transmission

La transmission maternelle était la plus rencontrée avec 50% des cas.

5.3.3 Test génétique :

Tableau IV : Répartition des familles selon le résultat du test génétique

Tests génétiques	Nombre	Pourcentage
Positifs	7	63,64
En cours	4	36,36
Total	11	100

Le test génétique était positif dans 63,64% des cas (7 familles) et est en cours chez les patients index de quatre familles et les autres membres des familles testées positives.

5.3.4 Nombre de répétitions de CAG

Tableau V : Répartition des patients selon le nombre de répétitions de CAG

Famille/Patient	Nombre de CAG Allèle mutée/Normale
Famille 1/P1	45/15
Famille 2/P3	43/17
Famille 3/P4	45/18
Famille 4/P5	42/15
Famille 5/P8	45/18
Famille 6/P9	42/15
Famille 7/P10	44/17

P : Numéro du patient

L'ensemble des patients testés positifs étaient des hétérozygotes avec pénétrance complète. Le nombre moyen de répétitions du triplet CAG était de 43,7 avec des extrêmes de 42 et 45.

5.3.5 Résultat imagerie cérébrale :

Tableau VI: Répartition des patients selon le résultat de l'imagerie cérébrale

Résultat	Nombre	Pourcentage
TDM cérébrale	6	
Atrophie cortico-sous corticale	3	21,43
Lésion ischémique + Atrophie corticale	1	14,28
Normale	2	3,64
IRM cérébrale	1	
Lésion ischémique +Atrophie corticale	1	7,14

L'atrophie cortico-sous corticale était la lésion la plus rencontrée avec une fréquence de 21,43%.

5.4 Traitement

Tableau VII: Répartition des patients selon les médicaments reçus

Molécules	Nombre de patients	Pourcentage
Olanzapine	9	64,28
Baclofène	3	21,42
Haloperidol	2	14,28
Alprazolam	2	14,28
Levodopa	2	14,28
Fluoxétine	1	7,14
Autres	4	28,57

Autres : Amlodipine, Metformine, Clonazépam, Risperidone, Tramadol, Aspirine

L'Olanzapine, avec une posologie de 5 à 10 mg par jour était la molécule la plus utilisée chez nos patients avec une fréquence de 64,28. D'autres molécules ont été utilisées chez quatre de nos patients ayant une comorbidité avec d'autres pathologies.

Deux de nos patients ont bénéficié d'une kinésithérapie et d'une psychothérapie.

5.5 Evolution

L'évolution a été globalement marquée par une aggravation progressive des symptômes chez 10 de nos patients (71,43%). Cette aggravation concernait les mouvements choréiques (28,57%), les troubles cognitifs (14,28%) et troubles psychiatriques (14,28%). On a constaté le décès d'une patiente après environ 22 ans d'évolution, dans un contexte d'AVC répétés, d'escarres et d'anémie. L'évolution n'a pas été évaluée chez quatre patients (28,57%), trois patients enrôlés depuis moins de six mois, et un patient résidant dans une zone reculée.

5.6 Observation

5.6.1 Observation 1 :

Il s'agit d'une grande famille peulh résidant en Guinée pour la majeure partie, certains vivants au Mali. Certains membres de la famille ont été reçus en consultation par l'équipe de Neurogénétique le 18/03/2015 pour mouvements anormaux. L'interrogatoire a retrouvé plusieurs cas similaires dans la famille (voir Figure 23 : pedigree).

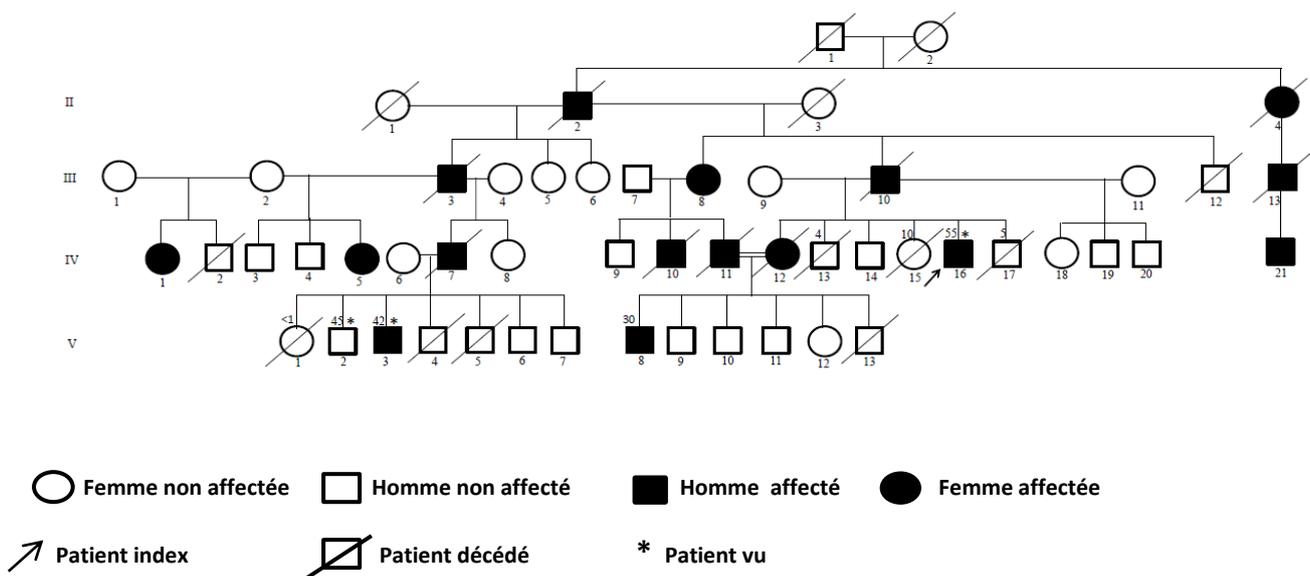


Figure 23: Pedigree de la famille 4. Notez une atteinte de plusieurs générations et une transmission père-fils, confirmant la nature dominante.

Le patient index âgé de 55 ans, était un gargotier, résidant à Kati et originaire de Labé, République de Guinée. Il nous a été référé par un neurologue pour des mouvements anormaux des quatre membres et une nervosité. L'interrogatoire avait révélé que le début remonterait à trois ans par des mouvements anormaux des extrémités des membres. Progressivement les symptômes s'étaient aggravés entraînant un trouble de la marche et une maladresse des gestes (il laissait tomber involontairement les objets de ses mains). Sa femme rapportait un trouble du langage, une nervosité et un amaigrissement. Le patient se plaignait également de trouble de la mémoire.

L'examen neurologique a retrouvé des mouvements choréiques (rehaussement et rotation des épaules, flexion des index), une dysarthrie, une rigidité des membres plus marquée à droite avec des réflexes ostéo-tendineux vifs. Le score moteur total de l'UHDRS était de 14/124. On notait également des troubles cognitifs avec un score MMS de 25/30.

La TDM cérébrale a objectivé une atrophie corticale et le bilan biologique comprenant une numération formule Sanguine, la vitesse de sédimentation, la glycémie et la créatininémie est revenu normal. Le diagnostic a été confirmé par le test génétique avec 45 répétitions de CAG sur l'allèle muté et 15 sur l'allèle normal.

Le traitement initial était Halopéridol faible : 10 gouttes le soir et Clonazépam 2mg : 1 comprimé le soir remplacé par la suite par de l'Olanzapine (10 mg/j) et du Baclofène.

L'évolution après un an était marquée par l'aggravation des symptômes moteurs avec des difficultés à la marche et une répercussion sur les activités quotidiennes (incapacité d'aller à la mosquée et de faire le commerce) et un amaigrissement.

Deux autres membres symptomatiques de la famille ont été vus, il s'agissait d'un neveu et d'une cousine paternelle du patient index (individus V.3 et IV.5, respectivement sur le pedigree). Le neveu était un commerçant de 40 ans tabagique sans antécédents médico-chirurgicaux connus qui présentait des mouvements choréiques d'aggravation progressive depuis trois ans, une dystonie des mains, des troubles mnésiques et une irritabilité croissante. La cousine était âgée de 59 ans et n'avait pas d'antécédents personnels particuliers. Elle présentait des mouvements choréiques et une rigidité évoluant depuis un an en absence de troubles cognitifs et psychiatriques. Le test génétique de ces deux patients est en cours.

5.6.2 Observation 2

Il s'agit d'une famille polygame sans notion de consanguinité vue en consultation le 13/01/2015 pour des mouvements anormaux chez deux membres de la famille, la patiente index IV.7 et son frère ainé IV.6 (voir pedigree fig 24).

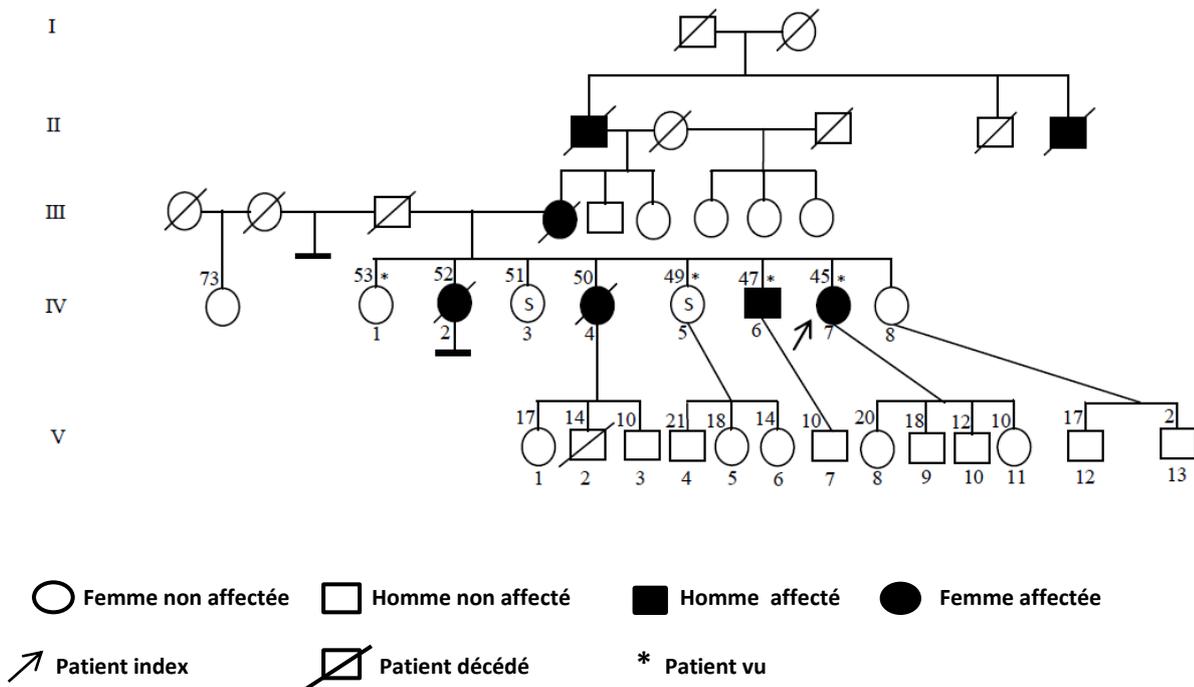


Figure 24: pédigrée de la famille 1. Notez que plusieurs générations sont atteintes. L'absence d'individus atteints dans la dernière génération pourrait s'expliquer par leur jeune âge.

La patiente index, est une sage-femme âgée de 45 ans sans antécédents médical et chirurgical notables. L'interrogatoire retrouvait des troubles du comportement avec agressivité, des troubles de la mémoire rétro et antérograde dont le début remonterait à 11 ans. Les symptômes se sont progressivement aggravés avec l'apparition des troubles de la marche et de l'équilibre et des mouvements anormaux. Elle avait consulté en France où une Chorée de Huntington avait été évoquée et un test thérapeutique non spécifié aurait été réalisé. L'examen neurologique avait retrouvé une rigidité aux membres supérieurs, des discrets

mouvements choréiques avec un score TMS de l'UHDRS de 75/124 et des troubles de la mémoire avec un score MMS de 22/30. Le test génétique était revenu positif avec 45 répétitions de CAG sur l'allèle mutée et 15 répétitions sur l'Allèle normale. Elle avait été mise sous Halopéridol 2 mg gouttes, Clonazépam 2 mg, Lévodopa et Trihexyphenidyl 2 mg. L'évolution fut marquée par l'aggravation des troubles du comportement avec des fugues du domicile conjugal entraînant des répercussions psychosociales notamment des conflits avec le conjoint et les autres membres de la famille.

Le frère aîné de la patiente quant à lui, avait 47 ans et présentait des symptômes plus sévères évoluant depuis cinq ans marqués par des mouvements choréiques diffus, une bradykinésie, une rigidité, une dysarthrie, et des troubles de la déglutition. Il était complètement indépendant ce jour. Deux ans plus tard, à la seconde consultation, on notait une aggravation des symptômes moteurs avec un score moteur de l'UHDRS à 79/124 (124 étant le plus sévère) et un déclin cognitif avec un score MMS de 12/30 et le patient dépendait totalement de l'entourage (sa sœur et sa femme).

Une de leur sœur IV.5 a développé un syndrome anxio-dépressif par crainte d'être porteuse de la mutation. Elle a réalisé un test pré symptomatique en France qui est revenu négatif.

6 Commentaires et discussion

Il s'agissait d'une étude active longitudinale et descriptive dont la partie clinique s'est déroulée dans le Service de Neurologie du CHU du Point G et la partie génétique au Laboratoire de Neurosciences à la FMOS et les laboratoires partenaires du NIH aux Etats Unis et University College London, Londres, Royaume-Uni. Elle a duré 18 mois (Septembre 2016 à Mars 2018).

Notre étude a identifié le phénotype de la MH dans 11 familles (14 patients) avec confirmation génétique pour 7 familles comportant 10 patients.

En Afrique subsaharienne, la première étude clinique sur la MH a été rapportée en Afrique du Sud où Hayden et al. 1977, sur une cohorte de 26 cas, avaient rapporté une prévalence de 3,5/100.000 habitants (56). Puis ont suivi d'autres études cliniques dans d'autres pays de cette région d'Afrique de 1978 à 2008 (52, 56, 57, 58, 59, 60, 61). En dehors de l'Afrique du Sud, seule une étude génétique rapportant quatre cas dans deux familles a été retrouvée dans cette région, précisément au Burkina Faso par Kaboré et col en 2000 (8). parallèlement, des études faites en Afrique du Sud telles que celle de Magazi et col en 2008 ont rapporté des cas de Huntington disease like 2 (HDL2) (52). Cette entité est proche de la MH mais diffère par sa plus grande rareté et l'absence de mutation sur le gène *Huntingtin*.

En Afrique du nord, Bouhouche et col en 2015 ont rapporté 21 cas de maladie de Huntington génétiquement confirmés issus de 17 familles Marocaines (6).

A la lumière de ces données, notre cohorte est ainsi la plus large rapportant autant de cas de maladie de Huntington avec confirmation génétique en Afrique-Subsaharienne et la 2^{ième} après celle rapportée au Maroc.

La région de Tombouctou était l'origine géographique la plus rencontrée avec 36,36%. Cela témoigne de la nécessité d'une étude du haplotype des familles originaires de cette région mais aussi des autres régions pour déterminer l'origine de la mutation.

Une de nos familles était originaire de la Guinée Conakry et d'ethnie peulh comme la majorité de notre cohorte, 35,71%. Etant donné que l'histoire et même certaines études génétiques (Tischkoff S, 2009) rapportent que les peulhs de la ceinture africaine, d'Ethiopie en Guinée, sont de même origine, il serait utile de faire des études de haplotype non seulement pour établir un effet fondateur mais aussi pour traquer l'origine de la mutation.

Aucune histoire familiale n'avait été retrouvée chez 2 patients (14,28%), ce résultat est comparable à celui de Bouhouche et col qui avaient retrouvé 19% de cas sporadiques. Par contre, Margolis et col ont retrouvé 8% de cas sporadiques dans leur cohorte en Afrique du Sud en 2003 (55) tandis que Magazi et col avaient retrouvé 33,3% de cas sporadiques (52). Dans notre cas, plusieurs hypothèses pourraient expliquer ce phénomène, tels qu'une mutation de novo, le phénomène d'anticipation ou le décès précoce d'un parent avant le début des symptômes. Une fausse paternité pourrait aussi expliquer ces cas.

La transmission maternelle était la plus représentée avec 50% des cas contre 35,72% de transmission paternelle. Ce résultat ne concorde pas avec les données de la littérature où une prédominance de la transmission paternelle a été la plus rapportée.

Ainsi cette prédominance de la transmission paternelle était rapportée par Bouhouche et col avec 65% (6). De même, Sumathipala et col en 2013 au Sri Lanka et Kim et col en Corée du Sud en 2015 l'ont rapporté, respectivement dans 62% et 60.5% des cas (55, 62). La petite taille de notre échantillon pourrait expliquer cette prédominance de la transmission maternelle, les tendances pouvant s'inverser avec des échantillons de plus grandes tailles.

L'âge moyen de début des symptômes était de 46,4 ans avec des extrêmes de 34 et 62 ans et la tranche d'âge la plus représentée était celle de 40-60 ans avec une fréquence de 64,3%. Nous avons retrouvé un cas de forme tardive mais aucun cas de forme juvénile. Ce résultat concorde avec celui de la littérature, qui

stipule que l'âge de début des symptômes dans la maladie de Huntington est situé entre 30 et 50 ans avec une moyenne de 40 ans (2). La corrélation inverse entre l'âge de début de la maladie et le nombre de répétitions de CAG retrouvée dans la littérature (1) n'a pas encore été évaluée dans notre étude en attendant les résultats des tests génétiques des autres patients. L'absence de forme juvénile dans notre étude pourrait s'expliquer par la prédominance de la transmission maternelle, la forme juvénile résultant le plus souvent d'une transmission paternelle.

Le délai moyen entre le début de la maladie et le diagnostic était de 5,57 ans avec des extrêmes de 1 à 20 ans. Ce délai est légèrement long par rapport à ceux rapportés par Kim et col et Bouhouche soit respectivement $4,30 \pm 2,96$ et 4 ans. (62, 6). Ce retard diagnostique pourrait s'expliquer par l'ignorance des premiers signes par les patients ou le manque de personnel qualifié pour le diagnostic de la maladie.

La présentation clinique initiale était motrice chez 12 patients (85.72%) dominée par les mouvements anormaux (100%). Une patiente (7,14%) a présenté initialement des troubles psychiatriques à type d'irritabilité et aucun patient n'a présenté des troubles cognitifs comme symptôme initial. Aux Etats Unis, Orth et al en 2010 avaient rapporté les troubles moteurs comme signes de début le plus fréquent avec 48%, des troubles cognitifs dans 8,4% et des symptômes de début mixtes (moteurs, cognitifs et psychiatriques) dans 13,2% (54). Cette prédominance des troubles moteurs comme symptôme initial a été également rapportée par Kim et col, principalement la chorée (60,3%) suivi des troubles psychiatriques (28%) et les troubles cognitifs (11,8%) (62). L'absence des troubles cognitifs comme symptôme initial dans notre étude pourrait s'expliquer par la discrétion de ces symptômes au début de la maladie pouvant passer inaperçus, ou le fait que plusieurs de nos patients étaient vus après des années

d'évolution, ne pouvant plus se souvenir de façon exacte de l'ordre d'installation des signes.

A l'examen neurologique, les troubles moteurs étaient les plus fréquemment rencontrés (100%), dominés par la chorée suivie par les troubles oculomoteurs, la dysarthrie et la rigidité. Les troubles cognitifs étaient retrouvés dans 71,43% des cas, principalement les troubles de la mémoire et de l'attention. Les troubles psychiatriques étaient retrouvés chez 42,86% des patients dominés par l'irritabilité.

Cette prédominance des troubles moteurs a été également rapportée par Bouhouche et col avec 90,47% des cas principalement la chorée, la dysarthrie et la dysphagie. Dans leur étude, les troubles cognitifs étaient rapportés chez 52,39% des patients, essentiellement des troubles de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives, tandis que les troubles psychiatriques avaient été rapportés chez 57,14% des patients.

Sur le plan génétique, tous nos patients testés positifs étaient hétérozygotes et avaient une pénétrance complète. Le nombre de CAG moyen sur l'allèle muté était de 43,7 avec des extrêmes de 42 et 45. Bouhouche et col avaient rapporté une pénétrance complète dans 76,19% des cas avec un nombre de CAG moyen de 43.8 ± 4.24 tandis que Sumathipala et col avaient retrouvé 85,71% de cas avec pénétrance complète et un nombre moyen de répétitions de CAG à 44.6 ± 5 chez les patients avec une pénétrance complète (6, 55). Kim et col avaient retrouvé un nombre moyen de répétitions de CAG de $44.7 \pm 4,8$ (62). Cette absence de cas avec pénétrance réduite dans notre étude pourrait s'expliquer par la petite taille de notre échantillon ou d'autres facteurs génétiques ou environnementaux non étudiés.

7 CONCLUSION

La MH est une maladie grave très handicapante non seulement sur le plan physique mais aussi sur le plan cognitif et comportemental. De ce fait, les personnes atteintes par la maladie sont très souvent stigmatisées par la population générale.

Cette étude préliminaire sur l'aspect clinique et génétique de la MH dans la population malienne a colligé 14 patients (11 familles) avec phénotype de la maladie dont 10 cas confirmés, soit une des plus grandes cohortes d'Afrique sub-saharienne depuis l'avènement du test génétique. La fréquence plus élevée des patients originaires de la région de nécessiterai la réalisation d'une étude du haplotype pour déterminer l'origine de la mutation. Nos résultats ont montré une similarité sur plusieurs points avec celles précédemment rapportées dans la littérature tels que l'âge de début de la maladie, la prédominance des troubles moteurs, la présence de cas sporadiques et le nombre de répétitions de CAG. Cependant, nous avons observé une transmission maternelle plus fréquente contrairement à ce qui a été rapporté ailleurs. L'absence de centres spécialisés dans la prise en charge de la maladie, la non disponibilité de certains traitements symptomatiques et la stigmatisation des patients ou leurs familles rendent la gestion de la maladie chez les individus affectés et leurs proches un véritable défi dans nos pays à faible revenu.

Notre étude démontre que la MH n'est pas aussi rare en Afrique. Le coût décroissant des techniques de séquençage pourrait permettre un recrutement plus conséquent pour des études des haplotypes, de l'implication d'autres facteurs environnementaux et génétiques et des aspects psychosociaux dans cette maladie afin d'identifier les spécificités de cette pathologie dans notre contexte.

8 RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes:

Aux autorités sanitaires et politiques :

- Renforcer l'enseignement de la génétique dans le système éducatif.
- Assurer la formation des chercheurs, des médecins et des étudiants dans les domaines de la génétique, de la thérapie génique et la biologie moléculaire.
- Financer des études génétiques cliniques afin de mieux comprendre ces pathologies et faciliter leur prise en charge.
- Utiliser les médias pour véhiculer l'information sur les maladies génétiques, les risques pour les futures générations (sketchs, radios entre autres).
- Créer des centres spécialisés dans la prise en charge des maladies génétiques notamment la Maladie de Huntington.
- Faciliter la disponibilité des traitements symptomatiques de la maladie.

Aux personnels de santé:

- Penser à la maladie de Huntington devant tout cas de mouvements anormaux.
- Référer toute suspicion de maladie de Huntington à l'équipe de Neurogénétique du CHU de Point G.
- Sensibiliser la population face à ces maladies pour réduire la stigmatisation sociale autour des malades ainsi que leurs familles.

Aux populations :

- Consulter pour tout cas de mouvements involontaires.
- Etre tolérant envers les individus affectés par la maladie et les accompagner jusqu'aux derniers moments.
- Aider à la mise en place des associations des patients atteints de la maladie de Huntington.

REFERENCE

1. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007;369:218-228.
2. Christopher AR, Sarah JT. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol* 2011;10:83-98
3. Huntington G. On chorea. *Med surg Rep* 1872;26.
4. Gooda JM, Burgunderb JM, Widera C. Maladie de Huntington. *Forum médical suisse* 2015;15(44):1022-1026
5. Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2012; 27(9): 1083-1091.
6. Bouhouche A, Regragui W, Lamghari H, Khaldi K, Birouk N, Lytim S, et al. Clinical and genetic data of Huntington disease in Moroccan patients. *Afri Health Sci.* 2015;15(4):1232-1238.
7. Lekoubou A, Echouffo-Tcheugui JB, and Kengne AP, Epidemiology of neurodegenerative diseases in sub-Saharan Africa: a systematic review. BMC Public Health. 2014; 14: 653.
8. Kaboré J, Ouédraogo A. La maladie de Huntington au Burkina Faso. *Rev Neurol (Paris)* 2000;156:12,1157-1158
9. Folstein SE, Chase GA, Wahl WE, McDonnell AM, and _FM. Huntington's Disease in Maryland: Clinical aspects of racial variation. *Am J Hum Genet.* 1987Aug;41(2):168-179.
10. Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, Naylor SL, Anderson MA, Tanzi RE et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 1983;306(5940):p.234-238.
11. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993;72:971-983.
12. Gil JM. and Rego AC. Mechanisms of neurodegeneration in Huntington's disease. *Eur J Neurosci* 2008;27(11):2803-2820.

13. Reiner A, Dragatsis I and Dietrich P. Genetics and neuropathology of Huntington's disease. *Int. Rev. Neurobiol* 2011;98:325-372.
14. Langbehn DR, Brinkman RR, Falush D, Paulsen JS and Hayden MR. International Huntington's Disease Collaborative, A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. *Clin Genet*, 2004;65(4):267-277.
15. Zuhlke C, Riess O, Bockel B, Lange H, Thies U. Mitotic stability and meiotic variability of the (CAG)_n repeat in the Huntington disease gene. *Hum Mol Genet* 1993;2:2063-7.
16. Ranen NG, Stine OC, Abbott MH, Sherr M, Codori AM, Franz ML, et al. Anticipation and instability of IT 15 (CAG)_n repeats in parent-offspring pairs with Huntington disease. *Am J Hum Genet* 1995;57: 593-602.
17. Hendricks, A.E., J.C. Latourelle, K.L. Lunetta, L.A. Cupples, V. Wheeler, M.E. MacDonald, et al., Estimating the probability of de novo HD cases from transmissions of expanded penetrant CAG alleles in the Huntington disease gene from male carriers of high normal alleles (27-35 CAG). *Am J Med Genet A*, 2009. 149A(7): p. 1375-81.
18. Petersen A, Bjorkqvist M. Hypothalamic-endocrine aspects in Huntington's disease. *Eur J Neurosci* 2006;24:961-967.
19. Macdonald V and Halliday G, Pyramidal cell loss in motor cortices in Huntington's disease. *Neurobiol Dis*, 2002;10(3):378-386.
20. Harper B. Huntington disease. *J R Soc Med*, 2005. 98(12): p. 550-550.
21. Tabrizi SJ, Scahill RI, Durr A, Roos RA, Leavitt BR, Jones R et al. Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. *Lancet Neurol*, 2011.10(1):31-42.
22. Ross CA, Aylward EH, Wild EJ, Langbehn DR, Long JD, Warner JH et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat Rev Neurol* 2014;10(4):204-216.

23. Simonin C et Krystkowiak P. Les aspects cliniques de la maladie de Huntington. *Neurologies* Janvier 2009;12:114.
24. Snowden JS, Craufurd D, Griffiths HL and Neary D. Awareness of involuntary movements in Huntington disease. *Arch Neurol* 1998;55:801-805.
25. Leigh RJ, Newman SA, Folstein SE et al. Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. *Neurology* 1983 ; 33 : 1268-1275.
26. Louis ED, Anderson KE, Moskowitz C et al. Dystonia-predominant adult-onset Huntington disease: association between motor phenotype and age of onset in adults. *Arch Neurol* 2000 ; 57 : 1326-1330.
27. Petersen A, Bjorkqvist M. Hypothalamic-endocrine aspects in Huntington's disease. *Eur J Neurosci* 2006;24:961-967.
28. Cummings JL, Benson DF. Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Arch Neurol* 1984;41:874-879.
29. Ho AK et al. Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology* 2003 ; 61 : 1702-6.
30. Cummings JL. Behavioral and psychiatric symptoms associated with Huntington's disease. *Adv Neurol* 1995;65:179-186.
31. Knopman D, Nissen MJ. Procedural learning is impaired in Huntington's disease: evidence from the serial reaction time task. *Neuropsychologia* 1991 ;29 :245-54.
32. Lawrence AD, Sahakian BJ, Hodges JR, Rosser AE, Lange KW and Robbins TW. Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain* 1996;119(5):1633-1645.
33. Marshall J, White K, Weaver M, Wetherill LF, Hui S, Stout JC et al. Specific psychiatric manifestations among preclinical Huntington disease mutation carriers. *Arch Neurol* 2007;64: 116-121.
34. Folstein S, Abbott MH, Chase GA, Jensen BA and Folstein MF. The association of affective disorder with Huntington's disease in a case series and in families. *Psychol Med* 1983;13:537-542.

35. Caine ED, Shoulson I. Psychiatric syndromes in Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 1983;140:728-733.
36. Wetzel HH, Gehl CR, Dellefave-Castillo L, Schiffman JF, Shannon KM, Paulsen JS et al. Suicidal ideation in Huntington disease: the role of comorbidity. *Psychiatry Res* 2011.188(3):372-376.
37. Hubers AA, Reedeker N, Giltay EJ, Roos RA, van Duijn E, and van der Mast RC. Suicidality in Huntington's disease. *J Affect Disord* 2012.136(3):550-557.
38. Craufurd D, Thompson JC and Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14:219-226.
39. Aylward EH, Sparks BF, Field KM, Yallapragada V, Shpritz BD, Rosenblatt A et al. Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington disease. *Neurology* 2004;63(1):66-72.
40. Feigin A, Leenders KL, Moeller JR, Missimer J, Kuenig P, Spetsieris G et al. Metabolic network abnormalities in early Huntington's disease: an [(18)F]FDG PET study. *J Nucl Med* 2001;42(11):1591-1595.
41. Kremer B, Goldberg P, Andrew SE, Theilmann J, Telenius H, Zeisler J et al. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med* 1994;330(20):1401-1406.
42. Rasmussen A, Macias R, Yescas P, Ochoa A, Davila G, Alonso E. Huntington disease in children: genotype-phenotype correlation. *Neuropediatrics* 2000;31:190-4.
43. Myers RH, Goldman D, Bird ED, Sax DS, Merril CR, Schoenfeld M, et al. Maternal transmission in Huntington's disease. *Lancet* 1983;1: 208-10.
44. Mestre, T., J. Ferreira, M.M. Coelho, M. Rosa, and C. Sampaio, Therapeutic interventions for disease progression in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(3): p. CD006455.

45. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov Disord*, 1996;11(2):136-142.
46. Burgunder JM. Recent advances in the management of choreas. *Ther Adv Neurol Disord*, 2013;6(2):117-127.
47. Burgunder JM, Guttman M, Perlman S, Goodman N, van Kammen DP, and L. Goodman. An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Chorea in Huntington's Disease. *PLoS Curr* 2011;3:1260.
48. Bohlen S, Ekwall C, Hellstrom K, Vesterlin H, Bjornefur M, Wiklund L, et al. Physical therapy in Huntington's disease--toward objective assessments? *Eur J Neurol*, 2013;20(2):389-393.
49. Hennig BL, Kaplan RF, Nowicki AE, Barclay JE and Gertsberg AG. We can predict when driving is no longer safe for people who have HD using standard neuropsychological measures. *J Huntingtons Dis*, 2014;3(4):351-353.
50. Groves M, van Duijn E, Anderson K, Craufurd D, Edmondson MC, Goodman N et al. An International Surveybased Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Irritability in Huntington's Disease. *PLoS Curr* 2011;3:RRN1259.
51. Brody JR, Calhoun ES, Gallmeier E, Creavalle TD, Kern SE (2004). Ultra-fast high-resolution agarose electrophoresis of DNA and RNA using low-molarity conductive media. *Biotechniques*. 37:598-602.
52. Magazi DS, Krause A, Bonev V, Moagi M, Iqbal Z, Dlodla M et al (2008): Huntington's disease: genetic heterogeneity in black African patients. *S Afr Med J*, 98(3):200–203.
53. Margolis RL, Ross CA. Diagnosis of Huntington disease. *Clin Chem* 2003;49:1726-1732.
54. Orth M, Handley OJ, Schwenke C, Dunnet SB, Craufurd D, Ho AK et al. (2010) ; Observing Huntington's Disease: the European Huntington's Disease Network's REGISTRY. *PLoS Curr*. 2, RRN1184.

55. Sumathipala DS, Jayasekara RW and Vajira HW Dissanayake. Clinical and genetic features of Huntington disease in Sri Lanka. *BMC Neurology* 2013, 13:191.
56. Hayden MR, Beighton P. Huntington's chorea in the Cape coloured community of South Africa. *S Afr Med J* 1977, 52(22):886–888.
57. Samuels BL, Gelfand M. Huntington's chorea in a black Rhodesian family. *S Afr Med J* 1978, 54(16):648–651.
58. Glass J, Saffer DS. Huntington's chorea in a black family: a report of 2 cases. *S Afr Med J* 1979, 56(17):685–688.
58. Scrimgeour EM. Huntington's disease in Tanzania. *J Med Genet* 1981, 18(3):200–203.
59. Aiyesimoju AB, Osuntokun BO, Bademosi O, Adeuja AO. Hereditary neurodegenerative disorders in Nigerian Africans. *Neurology* 1984, 34(3):361–362.
60. Stephany F, Mbaye PS, Jacquin-Cotton L, Ndiaye IP. Huntington chorea in Senegal. *Dakar Med* 1984, 29(1):75–83.
61. Grunitzky EK, Gnamey DR, Nonon SA, Balogou A. Huntington disease in a large family in southern Togo. *Ann Med Interne (Paris)* 1995, 146(8):581–583.
62. Kim HS, Lyoo CH, Lee PH, Kim SJ, Park MY, Ma H et al .Current Status of Huntington's Disease in Korea: A Nationwide Survey and National Registry Analysis. *J Mov Disord* 2015;8(1):14-20.
63. www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/mouvements-anormaux; 12/03/2018

ANNEXES

Annexe1:

Matériels d'extraction d'ADN :

- une centrifugeuse (1,5 ML MICROCENTRIFUGE)
- des pipettes 200/1000 et les embouts correspondants
- des tubes eppendorf de 1,5 ml
- un vortex,
- des RBC,
- des CELL LYSIS,
- de PROTEIN PRECIPITATION SOLUTION,
- d'isopropanolol,
- de tubes de 50 ml,
- éthanol à 70 %,
- DNA HYDRATATION SOLUTION,
- BUFFER LYSIS,
- Des tubes column de 2 ml,
- De la protéase, pipette 200,
- BUFFER AW1, BUFFER AW2,
- BUFFER AE, tubes de collection de 2 ml,
- un appareil pour l'incubation et un shaking,
- BUFFER QUANT-IT,
- Un fluoromètre.

Annexe 2 : Score moteur Total de l'UHDRS

UNIFIED HUNTINGTON'S DISEASE RATING SCALE

SCORE MOTEUR TOTAL

OCULAR PURSUIT (horizontal)

0 = complete (normal)

1 = jerky movement

2 = interrupted pursuits/full range

3 = incomplete range

4 = cannot pursue

OCULAR PURSUIT (vertical)

0 = complete (normal)

1 = jerky movement

2 = interrupted pursuits/full range

3 = incomplete range

4 = cannot pursue

SACCADE INITIATION (horizontal)

0 = normal

1 = increased latency only

2 = suppressable blinks or head movements to initiate

3 = unsuppressable head movements

4 = cannot initiate saccades

SACCADE INITIATION (vertical)

0 = normal

1 = increased latency only

2 = suppressable blinks or head movements to initiate

3 = unsuppressable head movements

4 = cannot initiate saccades

SACCADE VELOCITY (horizontal)

- 0 = normal
- 1 = mild slowing
- 2 = moderate slowing
- 3 = severely slow, full range
- 4 = incomplete range

SACCADE VELOCITY (horizontal)

- 0 = normal
- 1 = mild slowing
- 2 = moderate slowing
- 3 = severely slow, full range
- 4 = incomplete range

DYSARTHRIA

- 0 = normal
- 1 = unclear, no need to repeat
- 2 = must repeat to be understood
- 3 = mostly incomprehensible
- 4 = mute

TONGUE PROTRUSION

- 0 = can hold tongue fully protruded for 10 seconds
- 1 = cannot keep fully protruded for 10 seconds
- 2 = cannot keep fully protruded for 5 seconds
- 3 = cannot fully protrude tongue
- 4 = cannot protrude tongue beyond lips

MAXIMAL DYSTONIA (trunk)

- 0 = absent
- 1 = slight/intermittent
- 2 = mild/common or moderate/intermittent
- 3 = moderate/common
- 4 = marked/prolonged

MAXIMAL DYSTONIA (RUE)

- 0 = absent
- 1 = slight/intermittent
- 2 = mild/common or moderate/intermittent
- 3 = moderate/common
- 4 = marked/prolonged

MAXIMAL DYSTONIA (LUE)

- 0 = absent
- 1 = slight/intermittent
- 2 = mild/common or moderate/intermittent
- 3 = moderate/common
- 4 = marked/prolonged

MAXIMAL DYSTONIA (RLE)

- 0 = absent
- 1 = slight/intermittent
- 2 = mild/common or moderate/intermittent
- 3 = moderate/common
- 4 = marked/prolonged

MAXIMAL DYSTONIA (LLE)

- 0 = absent
- 1 = slight/intermittent
- 2 = mild/common or moderate/intermittent
- 3 = moderate/common
- 4 = marked/prolonged

MAXIMAL CHOREA (face)

- 0 = absent
- 1 = slight/intermittent
- 2 = mild/common or moderate/intermittent
- 3 = moderate/common
- 4 = marked/prolonged

MAXIMAL CHOREA (BOL)

- 0 = absent
- 1 = slight/intermittent
- 2 = mild/common or moderate/intermittent
- 3 = moderate/common
- 4 = marked/prolonged

MAXIMAL CHOREA (Trunk)

- 0 = absent
- 1 = slight/intermittent
- 2 = mild/common or moderate/intermittent
- 3 = moderate/common
- 4 = marked/prolonged

MAXIMAL CHOREA (RUE)

- 0 = absent
- 1 = slight/intermittent
- 2 = mild/common or moderate/intermittent
- 3 = moderate/common
- 4 = marked/prolonged

MAXIMAL CHOREA (LUE)

- 0 = absent
- 1 = slight/intermittent
- 2 = mild/common or moderate/intermittent
- 3 = moderate/common
- 4 = marked/prolonged

MAXIMAL CHOREA (RLE)

- 0 = absent
- 1 = slight/intermittent
- 2 = mild/common or moderate/intermittent
- 3 = moderate/common
- 4 = marked/prolonged

MAXIMAL CHOREA (LLE)

- 0 = absent
- 1 = slight/intermittent
- 2 = mild/common or moderate/intermittent
- 3 = moderate/common
- 4 = marked/prolonged

RETROPULSION PULL TEST

- 0 = normal
- 1 = recovers spontaneously
- 2 = would fall if not caught
- 3 = tends to fall spontaneously
- 4 = cannot stand

FINGER TAPS (right)

- 0 = normal) (>5/15 sec.)
- 1 = mild slowing and or reduction in amplitude (11-14/5 sec.)
- 2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement (7-10/5 sec.).
- 3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movements (3-6/5 sec.)
- 4 = Can barely perform the task (0-2/5 sec.)

FINGER TAPS (left)

- 0 = normal) (>5/15 sec.)
- 1 = mild slowing and or reduction in amplitude (11-14/5 sec.)
- 2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement (7-10/5 sec.).
- 3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movements (3-6/5 sec.)
- 4 = Can barely perform the task (0-2/5 sec.)

PRONATE/SUPINATE-HANDS (right)

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

PRONATE/SUPINATE-HANDS (left)

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

LURIA (fist-hand-palm test)

- 0 = 4 in 10 seconds, no cue
- 1 = <4 in 10 seconds, no cue
- 2 = 4 in 10 seconds, with cues
- 3 = <4 in 10 seconds with cues
- 4 = cannot perform

RIGIDITY -ARMS (right)

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

RIGIDITY -ARMS (left)

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

BRADY KINESIA-BODY

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

TANDEM WALKING

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

GAIT

- 0 = normal for 10 steps
- 1 = 1 to 3 deviations from straight line
- 2 = >3 deviations
- 3 = can not complete
- 4 = can not attempt

Score total

ANNEXE 3 :

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation / 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.

Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage / 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- | | | | | |
|--------------|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare | Citron | | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur ou | Clé | ou | Tulipe | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | Ballon | | Canard | <input type="checkbox"/> |

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul / 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

- | | | |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel / 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard | <input type="checkbox"/> |

Langage / 8

Montrer un crayon.

22. Quel est le nom de cet objet ?*

Montrer votre montre.

23. Quel est le nom de cet objet ?**

24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,

26. Pliez-la en deux,

27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

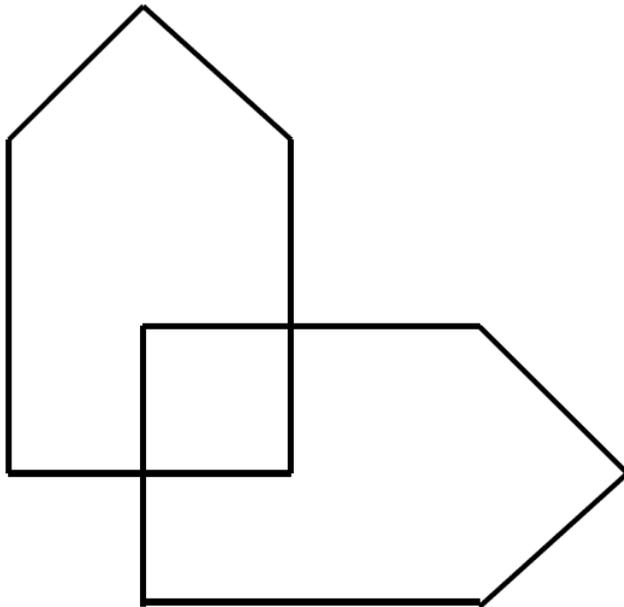
Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****

Praxies constructives / 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

« FERMEZ LES YEUX »



FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom: BOCOUM

Prénom: Abdoulaye

Email: baalaye2008@yahoo.fr

Tel : +223 74 05 82 25

Titre: Aspects cliniques et génétiques de la Maladie de Huntington au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G.

Année universitaire: 2017 - 2018

Ville de soutenance: Bamako

Pays d'origine: Mali

Lieu de dépôt: Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'odontostomatologie (FMOS), Faculté de la Pharmacie (FAPH).

Secteur d'intérêt: Neurologie, Neurogénétique, Biologie moléculaire, recherche scientifique.

Résumé: Il s'agissait d'une étude multicentrique de recherche active longitudinale et descriptive approuvée par les comités d'éthique de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie de Bamako et du National Institut Health des USA qui s'est déroulé au Service de Neurologie du CHU du point G sur une période de 18 mois (du 1^{er} Septembre 2016 au 28 Février 2018). Elle avait pour but de décrire les aspects cliniques et génétiques de la maladie Huntington dans la population malienne. Elle a concerné les patients présentant un phénotype de la maladie de Huntington avec ou sans histoire familiale, vus en consultation ou référés par d'autres praticiens et ayant donné leur consentement éclairé oral et

écrit. Les patients étaient examinés et leurs tests génétiques réalisés à partir de prélèvements de sang périphérique.

Au total notre étude a enrôlé 14 patients (11 familles) avec phénotype de la maladie dont 10 cas confirmés. La transmission maternelle était la plus rencontrée avec 50% des cas et 14,28% des cas étaient sporadiques. L'âge moyen de début des symptômes était de 47,4 ans (34 - 62ans). Les mouvements choréiques étaient les symptômes prédominants, retrouvés chez 100% de nos patients, suivis des troubles cognitifs avec 71,43% des cas et les troubles psychiatriques (50%). Le nombre de répétitions de CAG moyen était de 43,7 avec des extrêmes de 42 et 45. Le test génétique est en cours chez quatre familles. Notre étude démontre que la MH est bien présente dans la sous-région et l'accès croissant au test génétique pourrait élucider beaucoup d'autres cas. La caractérisation des haplotypes, l'étude de l'aspect psychosocial et des facteurs environnementaux et génétiques impliqués dans la maladie sont en perspectives.

Mots clés: Maladie de Huntington, clinique, *IT15*, Répétition CAG, Mali, Neurogénétique.

Last name: BOCOUM

First name: Abdoulaye

Email: baalaye2008@yahoo.fr

Phone number : +223 74 05 82 25

Title: Aspects cliniques et génétiques de la Maladie de Huntington au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G.

College year: 2017 - 2018

City: Bamako

Country: Mali

Deposit local: Library of the Faculty of Medecine and dentistry and faculty of Pharmacy.

Sector of interest: Neurology, Neurogenetic, molecular biology, Scientific Research.

Summary: This was a multicenter longitudinal and descriptive active research study approved by the Ethics Committees of the Faculty of Medicine and Dentistry of Bamako and the US National Institute of Health, which was held at Neurology of the CHU of point G over a period of 18 months (from 1 September 2016 to 28 February 2018). It aimed to describe the clinical and genetic aspects of Huntington's disease in the Malian population. It concerned patients with a Huntington's disease phenotype with or without family history, seen in consultation or referred by other practitioners and who gave their informed oral and written consent. Patients were examined and their genetic tests were performed using peripheral blood samples.

Fourteen patients from 11 families with phenotype of the disease including 10 confirmed cases were enrolled in our study. Maternal transmission was the most common with 50% of cases and 14.28% of cases were sporadic. The mean age of onset was 47.4 years (34-62 years). The choreic movements were the predominant symptoms, found in 100% of our patients, followed by cognitive impairment with 71.43% of cases and psychiatric problems (50%). The average number of GAC replicates was 43.7 with extremes of 42 and 45. Genetic testing is ongoing in four families. Our study demonstrates that HD is not so rare present in the sub-Saharan region and the increasing access to genetic testing could elucidate many other cases. The characterization of haplotypes, the study of the psychosocial aspect and the environmental and genetic factors involved in the disease are in prospect.

Keywords: Huntington's disease, clinic, IT15, CAG Repeat, Mali, Neurogenetic.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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 le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure !