

2015-2016

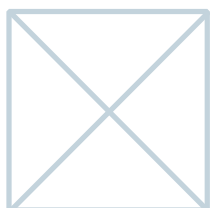
Master Psychologie

Spécialité Professionnelle Neuropsychologie

Les troubles dysexécutifs comportementaux dans la maladie de Huntington

Ronat Lucas |

Sous la direction de Mme
Roussel Martine |
Et M. Allain Philippe



L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :



- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

Consulter la licence creative commons complète en français :
<http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/>

Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.



Je tiens à remercier ma directrice de recherche et maître de stage Mme Roussel Martine, Neuropsychologue au CMRR du CHU d'Amiens-Picardie, d'une part pour m'avoir proposé cette thématique de recherche si pertinente et qui a su m'inspirer. Merci aussi pour toute l'aide que vous m'avez apporté dans ce travail. Vous m'avez toujours soutenu et aidé dans mes projets professionnels.

Merci à M. Allain Philippe, Professeur des universités en Neuropsychologie à l'Université d'Angers et Neuropsychologue au CHU d'Angers, pour vos enseignements, pour avoir co-diriger ce travail de recherche ainsi que pour avoir contribué à la récolte des données auprès des patients. Je tiens aussi à mettre en avant votre grande disponibilité concernant chacune de mes interrogations ainsi que pour l'entière autonomie dont j'ai pu faire preuve.

Je remercie aussi Mme Wannepain-Despretz Sandrine, Neuropsychologue au CMRR du CHU d'Amiens-Picardie, d'avoir été ma maître de stage durant cette période de l'année. Votre supervision bienveillante m'a permis d'acquérir des connaissances et des capacités propres à la pratique clinique, mais aussi une grande partie du travail du psychologue en dehors des consultations.

Mes remerciements vont aussi aux autres membres de l'équipe des neuropsychologues ; Mme Routier Annie, Mme Tourbier Virginie et Mme Alves Silva Lilianna, pour avoir toujours su répondre à mes interrogations et difficultés ainsi que pour avoir rendu cette expérience si conviviale et plaisante.

Enfin, je tiens à remercier l'équipe du service de neurologie et du CMRR du CHU d'Amiens-Picardie et toutes les personnes extérieures (CHRU de Lille, CHU d'Angers) ayant contribué à la récolte des données analysées dans ce mémoire ainsi que M. Decroix Jérémy pour l'aide et les recommandations qu'il m'a apporté concernant la rédaction de ce mémoire.

Table des matières

INTRODUCTION	5
1. La maladie de Huntington (MH).....	6
2. Les troubles comportementaux	7
2.1. Les troubles comportementaux dysexécutifs.....	7
2.2. Evaluation des troubles comportementaux	8
3. Troubles du comportement et maladie de Huntington.....	11
4. Objectifs	16
METHODE	17
1. Population	17
1.1. Caractéristiques générales	17
1.2. Caractéristiques neuropsychologiques	18
2. Matériel : l'Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental (Godefroy et al, 2010) .	18
3. Analyses statistiques	21
RESULTATS	21
1. Fréquence du syndrome dysexécutif comportemental	21
2. Profil du syndrome dysexécutif comportemental	22
DISCUSSION ET CONCLUSION	23
REFERENCES.....	28
ANNEXES	38
1. Annexe 1	38
2. Annexe 2	39
3. Annexe 3	40
4. Annexe 4	41
5. Annexe 5	42
6. Annexe 6	43
7. Annexe 7	44

Introduction

La maladie de Huntington (MH) regroupe des symptômes neurocognitifs, comportementaux et psychiatriques qui impactent fortement la vie quotidienne des patients. Parmi ces symptômes, les atteintes psychiatriques et comportementales sont fréquentes et parfois même les premiers signes de la maladie (Paulsen et al, 2001). Si beaucoup d'études ont été menées sur la cognition et la motricité, les perturbations comportementales influencent de manière significative le stress et les décisions de placement.

Les troubles comportementaux les plus fréquents regroupent la dépression, l'anxiété, et l'irritabilité. D'autres auteurs décrivent des troubles dysexécutifs comme l'apathie, les persévérations et l'anosognosie. Toutefois, l'ensemble des études ayant exploré les troubles comportementaux dans la MH ont utilisés des échelles non spécifiques des troubles dysexécutifs et peuvent avoir sous-estimés ces troubles.

Une meilleure investigation des troubles comportementaux chez les patients atteints de la maladie de Huntington pourrait permettre sur le long terme de comprendre les mécanismes sous-jacents qui entraînent ces troubles, et ainsi d'envisager des prises en charge rééducatives adaptées (remédiation cognitive, thérapie cognitivo-comportementale...) pour limiter le déclin fonctionnel des patients et de ce fait améliorer leur quotidien.

Dans ce contexte, l'objectif principal de ce travail était de spécifier les troubles comportementaux dysexécutifs de patients porteurs d'une maladie de Huntington à partir d'une échelle validée ; l'Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental (Godefroy et le GREFEX, 2008 ; Godefroy et al, 2010).

Plus spécifiquement, le premier objectif était d'estimer la fréquence des troubles comportementaux dysexécutifs dans un groupe de patients MH et le deuxième objectif de caractériser le profil de ces troubles.

1. La maladie de Huntington (MH)

Il s'agit d'une maladie héréditaire autosomique dominante qui est caractérisée par l'association d'un syndrome choréique et d'un trouble neurocognitif majeur d'installation progressive chez un sujet avec des altérations cognitives et comportementales (Huntington, 1872 ; Shoulson et al, 1986).

Cette affection est due à une mutation d'un gène du chromosome 4, responsable de la synthèse d'une protéine appelée la Huntingtine, qui aboutit à une répétition anormale d'un triplet CAG. Elle se caractérise par une dégénérescence des neurones du striatum (Henley, Wild, Hobbs et al, 2008) en particulier du noyau caudé et, à moindre mesure, du putamen.

La prévalence de la MH est de 10/100 000 et ses premières manifestations apparaissent habituellement 40 et 50 ans même s'il existe des formes juvéniles dans 5 à 10% des cas (Quarrell et al, 2009). L'évolution est de durée variable mais le déclin fonctionnel menant à un décès prématuré est souvent observé après 20 ans d'évolution (Walker, 2007). Le taux de suicide, intervenant dans la période initiale de la maladie (5 à 7 premières années) est 10 à 20 fois plus élevé que dans la population normale.

Parallèlement au développement de la symptomatologie motrice, les patients présentent dès le début des déficits cognitifs et des troubles du comportement (Paulsen et al, 2001 ; Craufurd et al, 2001). Des dysfonctionnements exécutifs sont également rapportés et probablement dus à l'atteinte des circuits fronto-striataux. Ainsi, les atteintes cognitives dysexécutives ont été largement illustrées, même de manière précoce (Lawrence et Sahakian, 1996 ; Lawrence et al, 1998a ; Watkins et al, 2000) montrant une prédominance des troubles de la déduction de règle (Jason et al., 1997), de la résolution de problèmes (Saint-Cyr et al, 1988), de la flexibilité mentale (Lawrence et al, 1998b), de l'inhibition (Snowden et al, 2001; Snowden et al, 2002), de l'évocation lexicale (Jason et al, 1997) et de la planification de l'action (Bachoud-Levi et al, 2001). Des troubles exécutifs appartenant à la sphère socio-émotionnelle ont également été illustrés (Allain et al, 2011). Ainsi, dans un travail récent, Caillaud, Desgranges, Verny et Allain (2015) mettent en avant des troubles de l'empathie, de la théorie de l'esprit et la reconnaissance des émotions chez les patients MH. Quant aux troubles comportementaux, ils sont variés et peuvent inaugurer la maladie. De nombreuses études ont objectivé ces troubles (Paulsen et al, 2001 ; Craufurd et al, 2001) et parmi eux, des troubles comportementaux dysexécutifs (apathie, persévération, désinhibition, anosognosie) faisaient l'objet de ce travail et sont développés ci-dessous.

2. Les troubles comportementaux

2.1. Les troubles comportementaux dysexécutifs

De nombreux travaux ont étudiés les troubles comportementaux dysexécutifs en utilisant des appellations multiples (Hypoactivité globale avec apathie – aboulie, irritabilité – agressivité – impulsivité, euphorie – labilité émotionnelle – moria etc...).

Dans un but pragmatique, le Groupe de Réflexion sur l'Évaluation des Fonctions EXécutives (GREFEX) a aussi proposé une classification des principaux troubles comportementaux dysexécutifs (GREFEX, 2004). Les principaux troubles sont présentés et classés dans l'Annexe 1 (Tableau 1) en fonction de leur degré de spécificité.

Chacun de ces troubles a été défini précisément (Godefroy et GREFEX, 2004). Par exemple, l'hypoactivité globale est caractérisée par une réduction (plus ou moins sévère) des activités. Elle peut être associée à une aboulie (Fisher, 1983), une apathie (Robert et al, 2002) et une aspontanéité et peut concerner les activités hétéro et surtout auto-initiée (Laplane et al, 1981). Le sujet dit hyperactif montrera à l'inverse une augmentation globale de son comportement et souvent une distractibilité. Les persévérations correspondent à la récurrence d'une règle et les stéréotypies à la répétition de certaines attitudes ou gestes. Le syndrome de dépendance à l'environnement sera lui caractérisé par des comportements de préhension, d'imitation et d'utilisation pathologique.

Sur la base de cette classification, un outil a été proposé ; l'Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental qui sera développé dans la partie méthode de ce mémoire. Très brièvement, c'est un hétéroquestionnaire, dont la procédure de passation est proche de l'inventaire neuropsychiatrique (NPI) (Cummings et al, 1994), qui permet d'explorer 12 symptômes comportementaux (Réduction des activités, anticipation/organisation, désintérêt, euphorie, irritabilité, hyperactivité/distractibilité, persévérations, dépendance environnementale, confabulations, troubles des conduites sociales, troubles des conduites sexuelles/alimentaires/sphinctériennes). Ce questionnaire a été normé et validé (Godefroy et al, 2008).

Plus récemment, des critères diagnostiques ont été proposés (Godefroy et al, 2010). Pour être considéré comme étant « dysexécutif », le trouble ne doit pas être mieux expliqué par une perturbation perceptivomotrice, psychiatrique (dépression, état maniaque, trouble obsessionnel

compulsif) ou cognitive (langage, mémoire, visuospatial). De plus, il doit induire une modification significative comparée au comportement prémorbide. Enfin, il doit induire un changement significatif dans les activités de la vie quotidienne, la vie sociale ou professionnelle.

2.2. Evaluation des troubles comportementaux

Pendant de nombreuses décennies, les troubles comportementaux ont été évalués cliniquement, ne permettant parfois qu'une évaluation approximative et peu reproductible des troubles. L'outil validé en français le plus utilisé pour évaluer les troubles comportementaux est le NPI (Cummings et al, 1994). Enfin, plusieurs outils spécifiques des troubles dysexécutifs ont été proposés ainsi que des outils spécifiques à la MH.

En premier lieu, l'outil le plus couramment utilisé est le NPI (Cummings et al, 1994 ; Kaufer et al, 2000). Il s'agit d'un hétéroquestionnaire qui permet de recueillir, par un informant de la sphère psychiatrique, des informations sur la présence, la gravité et le retentissement de troubles du comportement chez des patients souffrant de démence. Il permet d'évaluer 12 types de comportements différents : les idées délirantes, les hallucinations, l'agressivité/agitation, la dépression, l'anxiété, l'exaltation de l'humeur, l'apathie, la désinhibition, l'irritabilité, les comportements moteurs aberrants, le sommeil et les troubles de l'appétit.

La présence de chaque trouble est évaluée par une question se répondant par « oui » ou « non ». Les questions se rapportent aux changements de comportement du patient qui sont apparus depuis le début de la maladie ou depuis la dernière évaluation. Si pour une question, le patient présente ce trouble, l'informant entoure la réponse oui et estime la gravité (1 – légère, 2 – moyenne ou 3 – importante) ainsi que le retentissement du trouble qui se cote de « 0 – Pas du tout » à « 5 – Très sévèrement, extrêmement ».

2.2.1. Les outils spécifiques du syndrome dysexécutif

➤ Le DEX

Il s'agit d'un questionnaire explorant les troubles dysexécutifs issu de la Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (Alderman et al, 1993 ; Wilson et al, 1996 ; Wilson et al, 1998). Deux

versions existent ; l'une est complétée par le patient lui-même (auto-questionnaire), et l'autre par un proche ou un soignant ayant des contacts quotidiens avec le patient (hétéroquestionnaire).

Il se compose de 20 questions évaluant la fréquence de comportements dysexécutifs dans la vie quotidienne. Chaque item se cote de 0 à 4 (0 – Jamais, 4 – Très souvent).

Plus précisément, il explore 14 troubles comportementaux (l'organisation des activités, l'apathie, le manque d'intentionnalité, la conscience sociale, l'irritabilité, la persévération, l'irritabilité, l'impulsivité, l'hyperactivité, la jovialité excessive, les confabulations, l'attention, la désinhibition, l'anosognosie).

➤ La FrSBe (Bannister, 1992 ; Grace et al, 1999 ; Grace et Mallory, 2001)

La Frontal Systems Behavior Scale est une échelle d'évaluation des comportements « frontaux ».

Il s'agit d'un entretien structuré avec le patient ou l'aidant.

Elle permet d'explorer les problèmes comportementaux. Elle se divise en 3 sous-échelles : l'échelle d'apathie (14 items), l'échelle de désinhibition (15 items) et l'échelle des dysfonctions exécutives (17 items). Chaque item se cote par une échelle de Likert en 5 points. Le total des scores est normé et standardisé selon l'âge, le genre et le niveau socio-culturel (Grace et Mallory, 2001).

➤ La FBI (Kertesz et al, 1997 ; 2000)

Le Frontal Behavioral Inventory est un inventaire d'évaluation des comportements frontaux. Les items sont basés sur les critères diagnostics de la démence frontale (DFT). C'est un hétéroquestionnaire établi à partir d'un entretien semi-structuré avec l'accompagnant. Il comporte 24 items divisés en 12 items positifs et 12 items négatifs répertoriés ci-dessous.

- Items positifs : persévération, irritabilité, jovialité excessive, hypersexualité, comportement inadapté, impulsivité, euphorie, agitation, agressivité, hyperoralité, comportement d'utilisation et incontinence urinaire.
- Items négatifs : apathie, aspontanéité, indifférence affective, rigidité mentale, perte de l'autocritique, négligence corporelle, désorganisation, distractibilité, trouble du jugement, réduction du langage, apraxie verbale et main capricieuse.

Le score total est coté sur 72 points. Chaque item se cote par une échelle de Likert en 4 points (0 – Absence de trouble, 1 – trouble léger ou occasionnel, 2 – trouble modéré, 3 – trouble sévère survenant pratiquement tout le temps).

Tout comme l'ISDC, il est précisé pour l'accompagnant de répondre aux questions en se référant au comportement antérieur du patient.

Les scores supérieurs à 40 indiquent un trouble sévère, entre 40 et 30 un trouble modéré, et entre 30 et 25 un trouble léger. De plus, les hauts scores aux items positifs sont davantage utilisés dans le diagnostic de la DFT, alors que les hauts scores aux items négatifs sont plus impliqués dans la maladie d'Alzheimer (Kertesz et al, 1997).

➤ La FAB

La Frontal Assessment Battery (Dubois et al, 2000 ; Slachevsky et al, 2004) a été mise au point dans le but de discriminer les démences présentant un phénotype dysexécutif frontal et la démence de type Alzheimer. Le score maximal est de 18, et les plus hauts scores indiquent de meilleures performances.

Elle se compose de 6 tâches évaluant la conceptualisation, la flexibilité mentale, la programmation motrice, la sensibilité à l'interférence, les capacités d'inhibition et l'autonomie environnementale.

2.2.2. Les outils spécifiques à la MH

➤ L'Unified Huntingtin's Disease Rating Scale comportementale (Huntington Study Group, 1996 ; Siesling et al, 1998)

L'UHDRS comportementale est une échelle hétéro-administrée qui s'intègre dans une échelle plus globale. Cette échelle a pour objectif de mesurer les habilités physiques et mentales des patients MH ainsi que l'évolution de la maladie. Elle se compose de 4 sous-échelles (motrice, cognitive, comportementale et fonctionnelle). L'UHDRS comportementale mesure la fréquence (sur 4 points) et la sévérité (sur 4 points) de 12 symptômes comportementaux et neuropsychiatriques (dépression, dévalorisation, anxiété, pensées suicidaires, agressivité, irritabilité, obsessions, compulsions, délires, hallucinations, apathie).

Le clinicien récolte les réponses du patient en l'interrogeant sur la présence ou non de ces différents comportements. L'examineur doit préciser si le patient est confus, dément ou dépressif.

Le score total (sur 96 points) s'obtient par la somme de toutes les réponses (Fréquences + Sévérités). Au sein de l'UHDRS comportementale, 4 autres scores se distinguent (humeur, comportement, psychose et obsession). Les hauts scores indiquent une perturbation plus sévère que les bas scores.

➤ La PBA-HD (Craufurd et al, 2001)

La Problem Behaviours Assessment Scale for Huntington's Disease est une interview semi-structurée (échelle hétéroadministrée) qui explore les manifestations comportementales et psychiatriques les plus communes de la MH comme l'apathie, l'irritabilité ou la perte de motivation.

36 items permettent l'évaluation de l'apathie, l'irritabilité, l'agressivité et les persévérations (idéiques et comportementales). L'informant évalué répond en se basant sur le mois qui vient de s'écouler.

Chaque item se cote selon la fréquence et la sévérité des symptômes (de 0 à 4 points). Le score total pour un item s'obtient en multipliant le score de sévérité au score de fréquence. Ainsi chaque item peut avoir un score compris entre 0 et 16 points.

En résumé, beaucoup d'échelles évaluent les troubles dysexécutifs. Toutefois, peu possèdent des validations et normalisations francophones et de critères diagnostics. De plus, dans la MH la plupart des études utilisent préférentiellement des outils spécifiques de la maladie.

3. Troubles du comportement et maladie de Huntington

De manière générale, les premières manifestations présentées par les patients sont plus comportementales et cognitives que motrices. Ceci est dû aux premières atteintes du striatum (Vonsattel et Difiglia, 1998; Middleton et Strick, 2000). En effet, la progression de la dégénérescence du striatum et du circuit sous-cortico-orbito-frontal contribue au développement des troubles du comportement dysexécutif. Initialement, ces troubles se traduisent par une irritabilité, voire de l'agressivité (Mega et Cummings, 1994). L'atteinte du circuit orbitofrontal latéral, retrouvée dans la MH (Bonelli et Cummings, 2007) serait à l'origine de l'irritabilité, du manque d'empathie, de la labilité émotionnelle et parfois des troubles obsessionnels-compulsifs (Bonelli et Cummings, 2007). De plus, l'atteinte de ce circuit implique des répercussions sur les connections limbiques frontales caractérisées par l'apparition d'une impulsivité, de désinhibition et de comportements sociaux inappropriés (Bonelli et Cummings, 2007).

D'autres études ont permis de mettre en évidence des corrélats neuroanatomiques des troubles comportementaux comme l'apathie (Rosen et al, 2005 ; Levy et Dubois, 2006 ; Dujardin, 2007), les persévérations (Tekin et Cummings, 2002), l'anosognosie (Duff et al, 2010 ; McCusker et al, 2013), les dysfonctions sexuelles (MacMillan et al, 1996 ; Jones et al, 1997) expliquant l'apparition de ces troubles dans la MH (Tekin et Cummings, 2002 ; Levy et Dubois, 2006 ; Duff et al, 2010 ; McCusker et al, 2013).

Dans cette partie nous allons aborder chaque trouble dysexécutif comportemental qui peut être observé dans la MH.

➤ L'apathie

Les principales études portant sur l'apathie dans la MH ont été répertoriées dans l'Annexe 2 (Tableau 2). L'apathie peut se définir par une réduction de la motivation, un désintérêt et une platitude des affects (Robert et al, 2002).

Des études récentes montrent une prévalence de l'apathie dans la MH pouvant aller de 27 à 99% (Hubers et al, 2011 ; Thompson et al, 2012 ; Van Duijn et al, 2010 ; 2014).

Cette variabilité pourrait être liée aux outils d'évaluation mais aussi aux populations (stade d'évolution, diagnostic). Reedeker et al (2011) et Hubers et al (2011) mettent en évidence une prévalence de l'apathie de 28% chez 122 MH en l'évaluant avec l'échelle d'apathie (Starkstein et al, 1992). D'autres études, employant respectivement l'UHDRS, le NPI, ou la PBA-HD révèlent des prévalences variables de 47,4% (Van Duijn et al, 2014), 55,8% (Paulsen et al, 2001) et de 84 à 99% selon le stade d'évaluation de la maladie (Thompson et al, 2012).

Plusieurs autres études mettent en évidence l'augmentation de la prévalence de l'apathie chez les patients MH avec l'avancée de la maladie (Kingma et al, 2008 ; Thompson et al, 2012).

De manière surprenante, Killoran et al (2013) retrouve un score moyen d'apathie à l'UHDRS chez des personnes dites « Allèle Intermédiaire (AI) » ; c'est-à-dire des personnes ayant une répétition CAG comprise entre 27 et 35. Cette prévalence est supérieure à celle retrouvée dans la population normale (répétition CAG inférieure ou égale à 26) et semblable à la population MH (répétition CAG supérieure ou égale à 36), alors même que le score moyen de l'humeur dépressive est identique entre les personnes MH et AI. De plus, le groupe AI présente un score moyen de pensées suicidaires significativement supérieur au groupe MH ainsi qu'au groupe contrôle. Les sujets IA ne développent pas la MH mais présentent tout de même certains troubles comportementaux. Il s'agirait d'une forme prodromique de la MH témoignant de l'impact du nombre de répétitions CAG sur l'apparition et l'évolution des symptômes.

Enfin, Van Duijn et al (2013) mettent en avant que les patients ayant une symptomatologie motrice présentent une apathie plus grande que ceux n'ayant pas une telle symptomatologie (7% vs 24%). Toutefois, les deux groupes ne différaient pas en termes d'irritabilité et de dépression mais le nombre de répétitions CAG est significativement plus important, suggérant que le nombre de répétitions favorise l'apparition d'une symptomatologie motrice et le développement de l'apathie. En effet, l'autre point important est l'hétérogénéité des patients MH inclus dans ces études en termes de répétitions CAG.

Distinguer la dépression de l'apathie n'est pas une chose aisée, ces deux concepts ayant un recouvrement possible (Hamilton, 1960 ; American Psychiatric Association, 1994). En effet, si la prévalence de la dépression est fréquemment élevée dans cette population (Killoran et al, 2013 ; Van Duijn et al, 2014), l'apathie augmente avec l'avancée de la maladie alors que la dépression est relativement stable (Thompson et al, 2012).

Malgré l'hétérogénéité des prévalences de l'apathie au sein de la MH, il existe un consensus quant à la présence de l'apathie dans la MH qui nécessite donc d'être explorée. Celle-ci contribue au déclin fonctionnel des patients (Hamilton et al, 2003). De plus, Van Duijn et al (2010) mentionnent que l'apathie engendre une grande détresse chez les aidants.

➤ L'irritabilité

L'irritabilité peut se traduire par une impatience, une intolérance et un manque de contrôle de la colère. Les principales études réalisées dans ce domaine dans la MH sont répertoriées dans l'Annexe 3 (Tableau 3).

De nombreuses études rapportent une irritabilité dans la MH, avec une prévalence allant de 33 à 83% (Paulsen et al, 2001 ; Craufurd et al, 2001 ; Van Duijn et al, 2007 ; Kingma et al, 2008 ; Reedeker et al, 2012 ; Thompson et al, 2012 ; Van Duijn et al, 2014).

Cette irritabilité serait liée à la durée d'évolution de la maladie. Ainsi, Thompson et al (2012) ont montré dans une étude longitudinale (deux ans) une augmentation de l'irritabilité (49 à 8%) du stade I de Shoulson et Fahn (Shoulson et Fahn, 1979) au stade III. Enfin, l'âge moyen des patients varie en moyenne entre 39 et 51 ($\pm 10-11$) ans (Klöppel et al, 2010 ; Van Duijn et al, 2013).

De manière générale, les différentes échelles d'évaluations permettent de retrouver des prévalences relativement comparables ; 33% avec la PBA (Reedeker et al, 2012), 35% avec l'Echelle d'Irritabilité (Chatterjee et al, 2005 ; Klöppel et al, 2010) remplie par le patient (Reedeker et al, 2012), 39% si elle est remplie par un informant (Reedeker et al, 2012), 38,6% avec l'UHDRS (Van Duijn

et al, 2014). Seule l'étude de Paulsen et al (2001) montre une prévalence plus élevée (65,4%) avec l'utilisation du NPI qui n'est pas spécifique de l'irritabilité, ni de la MH.

Parmi les principales études, on retrouve une certaine constance des répétitions CAG au sein des groupes de patients inclus dans les études (Klöppel et al, 2010 ; Reedeker et al, 2012 ; Van Duijn et al, 2013 ; Van Duijn et al, 2014). Plus souvent, la durée d'évolution de la maladie, l'âge des patients et les scores d'efficacité cognitive globale (MMSE [Folstein et al, 1975], Dementia Rating Scale [Mattis, 1976]) sont transmis. La durée d'évolution de la maladie varie de 5 à 17 ans en moyenne selon les études (Paulsen et al, 2001 ; Klöppel et al, 2010 ; Thompson et al, 2012 ; Van Duijn et al, 2014). Cette grande hétérogénéité des groupes entre les études pourrait en partie expliquer certaines variabilités des prévalences de l'irritabilité. Cependant, la plupart des études ont une durée d'évolution de la maladie autour de 5 ans.

En résumé, l'irritabilité est très présente dans la MH et les outils, en dehors du NPI, permettent de retrouver des prévalences relativement comparables autour de 35% avec une aggravation avec l'évolution de la maladie

➤ Hyperactivité, impulsivité, euphorie (Annexe 3 Tableau 4)

Les patients MH peuvent aussi avoir des difficultés à se contrôler avec une euphorie anormale, voir une hyperactivité. Ces troubles peuvent augmenter le risque de suicide (Wetzel et al, 2011). Ils se retrouvent plutôt chez des patients ayant un trouble maniaque (Rosenblatt et al, 2007).

Peu d'études ont évalué l'euphorie. Deux études de Paulsen et al (2001) et Litvan et al (1998) rapportent une fréquence d'environ 31% en utilisant le NPI.

L'hyperactivité rapportée dans l'étude de Paulsen et al (2001) est élevée (67,3%). De plus, elle est surtout présente chez les patients hyperkinétiques (Litvan, 1998).

Dans leur guide pratique, Goh et al (The Academic Unit for Psychiatry of Old Age, 2011) mentionnent les persévérations et l'impulsivité parmi les symptômes portant atteinte à la personnalité (Annexe 4 Tableau 5).

En résumé, l'hyperactivité, comme l'euphorie, a été assez peu mise en évidence dans la MH et peut être sous-estimée du fait du manque d'outil spécifique.. Toutefois, quand ils sont recherchés, leur fréquence est élevée.

➤ Les persévérations et stéréotypies (Annexe 5 Tableau 6) :

Des persévérations et stéréotypies ont également été rapportées. Cependant, la prévalence au sein de la population MH n'a pas été mise en évidence.

Dans une revue de littérature, Rosenblatt (2007) mentionne la présence de persévérations au sein des troubles comportementaux chez les patients MH. Ces comportements persévératifs seraient très présents chez les patients irritables, agressifs et apathiques (Rosenblatt et Leroi, 2000). Les persévérations sont aussi objectivées par la FrSBe (Duff et al, 2010) et par l'UHDRS chez les patients de Killoran et al (2013) avec une persistance de ce trouble au cours de l'évolution de la maladie.

Dans l'étude de Duff et al (2010), les sujets ne sont pas cliniquement diagnostiqués mais ont bénéficié d'une analyse génétique mettant en évidence une expansion positive du triplet CAG. Ces sujets présentent des scores à l'item « répétition des actions/des pensées » significativement plus élevés que les sujets contrôles. Les résultats sont identiques lorsque les informations proviennent d'un informant. Cependant, le nombre de répétitions CAG des sujets « Expansion positive » n'est pas précisé.

Plus récemment, les analyses statistiques de Callaghan et al (2015) montrent que le score du facteur « Apathie », mis en évidence par le PBA-s, est en partie expliqué par le score de l'item « persévérations ».

En résumé, les persévérations et stéréotypies semblent présentes dans la MH. Cependant, il est nécessaire d'en évaluer la prévalence.

➤ Les troubles des conduites sexuelles (Annexe 6 Tableau 7)

Plus rarement, des dysfonctions sexuelles, une perte de libido ou encore une hypersexualité ont été rapportées (Craufurd, 2002 ; Chatterjee et al, 2005 ; Kingma et al, 2008). Cette réduction des désirs évolue en parallèle du déclin moteur et fonctionnel des patients mais ne sont pas liés à leur âge ou à la durée de la maladie. Ces troubles ont été décrits très tôt. En effet, Huntington (1872) rapporte déjà des troubles de la sexualité avec une hypersexualité parmi les premiers patients. Une hyposexualité et une hypersexualité sont également rapportées par Dewhurst et al (1970) chez, respectivement, 10,8% et 18,6% des patients. Fedoroff et al (1994) rapporte des prévalences d'hyposexualité allant de 56 à 63% chez les hommes et de 42 à 74% chez les femmes.

Enfin, cette hypersexualité se retrouve davantage chez les patients MH maniaques (Rosenblatt, 2007) alors que l'hyposexualité est majoritaire chez les MH en général (Rosenblatt, 2007).

➤ L'Anosognosie

Les troubles comportementaux que nous venons de décrire sont d'autant plus difficiles à détecter que les patients MH ne sont pas toujours conscients de leurs symptômes comportementaux (Chatterjee et al, 2005 ; Duff et al, 2010) et ce quel que soit le stage de la maladie (Deckel & Morrison, 1996; Snowden, Craufurd, Griffiths, & Neary, 1998; Hoth et al., 2007).

Parfois, c'est une sous-estimation des troubles qui sont rapportées. En effet, Ho et al (2006) montrent que 26% des patients sous-estiment leurs comportements dysexécutifs.

Dans une revue de littérature, McCusker et Loy (2014) expliquent que les études antérieures se focalisent davantage sur l'anosognosie des symptômes moteurs et cognitifs. De plus, la sévérité de l'anosognosie augmente avec la progression de la maladie et est liée au déclin des fonctions exécutives cognitives (Sitek et al, 2014). Ces troubles sont aussi mentionnés par Goh et al (2011).

Les études récentes ainsi que les revues de littératures ont été synthétisées dans l'Annexe 7 (Tableau 8). Ces données permettent de poser l'importance des recueils d'informations concernant les troubles des patients MH auprès de leur entourage.

En résumé, les troubles comportementaux dans la MH sont fréquents avec une majorité de ces troubles qui correspondent à des troubles comportementaux dysexécutifs comme ceux que nous venons de décrire (apathie, irritabilité, persévérations, anosognosie, troubles des conduites sexuelles). Toutefois, les outils utilisés pour identifier et quantifier ces troubles sont souvent non-spécifiques des troubles comportementaux dysexécutifs et peuvent avoir sous-estimé ces troubles.

Malgré cela, ces données soulignent la présence de troubles comportementaux dysexécutifs plus particulièrement sur les axes : réduction des activités (ou apathie), désintérêt, anosognosie, irritabilité, persévérations et troubles des conduites sexuelles.

4. Objectifs

Actuellement, un consensus prévaut dans l'affirmation de l'existence de troubles dysexécutifs comportementaux chez les patients atteints de la maladie de Huntington. Cependant, peu d'études utilisent des échelles spécifiques de ces troubles et peuvent avoir sous-estimé la prévalence des troubles.

Le but de cette étude est donc d’investiguer la présence de troubles dysexécutifs comportementaux dans la maladie de Huntington et d’en caractériser le profil particulier, avec une épreuve validée et normée ; l’Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental (GREFEX, 2008), et des critères diagnostiques précis (Godefroy et al, 2010).

Méthode

1. Population

1.1. Caractéristiques générales

Dans cette étude, 41 patients atteints de la maladie de Huntington suivis dans le cadre du protocole REGISTRY (Orth et al, 2010) ont été inclus. Parmi eux, 21 furent inclus au sein du CMRR du CHU d’Amiens, 15 au sein du CHU d’Angers et 5 au CHRU de Lille. Chaque inclusion respecte les critères suivants ; le patient a au moins 18 ans, est de langue maternelle française, est suivi pour une MH avec diagnostic génétique confirmé (Triplets CAG > 36). Chaque patient a préalablement rempli une lettre de consentement éclairé pour participer à l’étude et l’étude a été approuvée par le comité d’éthique.

Parmi les 41 patients (20 femmes), 2 avaient un syndrome dépressif sévère, 3 un syndrome dépressif modéré et 14 un syndrome dépressifs léger objectivés à la MADRS (Montgomery et Asberg, 1979). Les patients atteints d’un syndrome dépressif modéré à sévère ont été retirés de l’analyse. Ainsi, les résultats ont été analysés à partir de 36 patients, dont la moyenne d’âge est de 54 ans (E-T = 12), le nombre d’années de scolarité moyen de 11,6 ans (3,3) et le score moyen au MMSE de 23,8 (5,6) (Tableau 9).

Tableau 9 : *Caractéristiques démographiques des patients.*

Caractéristiques démographiques	Age (années)	54 ± 12
	Scolarité (années)	11,6 ± 3,3

La population contrôle se compose de 96 sujets contrôles issus de la base de données du GREFEX (Godefroy, 2008). Les patients contrôles ne sont pas appariés aux patients sur l’âge, le Niveau Socio-Culturel (NSC) et le sexe, des analyses préalables ayant montré que l’intensité et le

retentissement des troubles comportementaux ne différaient pas significativement selon les tranches d'âge, le sexe et le NSC.

1.2. Caractéristiques neuropsychologiques

Les patients ont bénéficié du bilan neuropsychologique inclus dans le protocole REGISTRY. Ce bilan comprend une évaluation de la mémoire épisodique verbale (Hopkins Verbal Learning Test. Brandt, 1991), de l'initiation verbale (Fluences PVR et animaux. Cardebat, Doyon, Puel, Goulet et Joannette, 1990), de la vitesse de traitement de l'information (Symbol Digit Modalities Test. Smith, 1968), de l'attention sélective (Barrages de Zazzo), et des capacités d'inhibition (Stroop 45''). Stroop, 1935) et de flexibilité mentale (Trail Making Test).

Les principales performances (moyennes et écart-types), ainsi que les données démographiques, sont répertoriées dans le tableau ci-dessous (Cf. Tableau 10).

Tableau 10. *Caractéristiques neuropsychologiques des patients.*

Variables et tests		Moyennes (Ecart-types)
Efficiences cognitive globale	MMSE	23,8 ± 5,6
Mémoire épisodique verbale : Hopkins Verbal Learning Test	RL1/RL2/RL3 (/12)	3,6 ± 1,8/5,5 ± 2,2/6,6 ± 2,5
	RD/Rec (/12)	4,8 ± 3,1/9,1 ± 2,7
Fluences (2')	Sémantique/Phonologique	17,4 ± 8,1
Stroop (45'')	Dénomination BR	40,1 ± 12
	Interférence BR	22,5 ± 11,7
Vitesse de traitement	SDMT BR	24,1 ± 12,7
Flexibilité	TMTA/TMTB temps	92,2 ± 47,1/174,6 ± 73,9
	TMTA/TMTB BR (/25)	24,6 ± 2,4/15,7 ± 9,6

MMSE : Mini Mental State Examination (Folstein et al, 1975)

HVLT : Hopkins Verbal Learning Test (Brandt, 1991)

TMT : Trail Making Test

SDMT : Symbol Digit Modalities Test (Smith, 1968)

RL : Rappel Libre, RD : Rappel Différé, Rec : Reconnaissance, BR : Bonnes Réponses.

2. Matériel : l'Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental (Godefroy et al, 2010)

L'ISDC est un hétéroquestionnaire, normé et validé, évaluant les troubles comportementaux sur 12 axes décrits ci-dessous.

1. Réduction des activités	7. Persévération et stéréotypies
2. Anticipation/organisation/initiation	8. Dépendance environnementale
3. Désintérêt	9. Anosognosie et anosodiaphorie
4. Euphorie et jovialité	10. Confabulations
5. Irritabilité et agressivité	11. Troubles des conduites sociales
6. Hyperactivité/distractibilité/impulsivité	12. Troubles des conduites sexuelles/sphinctériennes/alimentaires

La procédure de passation est proche de l'Inventaire NeuroPsychiatrique (Cummings et al, 1994). Pour chaque axe, une question principale est posée. L'informant doit estimer si, « oui » ou « non », le comportement actuel du participant est différent de son comportement antérieur. Si oui, l'informant doit répondre à huit sous-questions. Si l'informant répond « oui » à une des sous-questions, il doit estimer la fréquence d'apparition du comportement et sa gravité. Pour exemple, l'axe 1 « Réduction des activités » est présenté ci-dessous (Figure 1).

Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental (version hétéro-questionnaire)

1. Réduction des activités

Par rapport à son comportement antérieur (par exemple 5 ans avant), la personne a-t-elle des **difficultés à effectuer spontanément des activités**, y compris des activités simples de la vie quotidienne qu'elle pourrait **effectuer sans problème**¹³ ?

Cela peut se traduire par une réduction des activités spontanées ou par la nécessité de la stimuler pour qu'elle mette en route une activité ou pour qu'elle la termine.

Entourer :



NON : passez à la rubrique de la page suivante



OUI : (ou en cas de doute) : répondez aux questions complémentaires indiquées ci-dessous

- | | |
|---|---|
| 1. A-t-elle tendance à réduire son activité ? | <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON |
| 2. Faut-il la stimuler pour qu'elle entreprenne des activités nouvelles ? | <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON |
| 3. A-t-elle des difficultés pour mettre en route
des activités de la vie quotidienne ? | <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON |
| 4. A-t-elle tendance à arrêter ses activités en cours de route ? | <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON |
| 5. Faut-il la stimuler pour qu'elle achève une activité en cours ? | <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON |
| 6. Passe-t-elle la majorité de son temps à des
activités passives comme regarder la télévision ? | <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON |
| 7. A-t-elle tendance à ne faire que ce qu'on lui demande de faire ? | <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON |
| 8. Reste-t-elle le plus souvent assise ou couchée sans rien faire ? | <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON |

Si la réponse positive à la question préliminaire se trouve confirmée, entourer la fréquence et la gravité de ces difficultés.

Fréquence :

N/A



1. Rarement - moins d'une fois par semaine.
2. Quelquefois - environ une fois par semaine.
3. Fréquemment - plusieurs fois par semaine, mais pas tous les jours.
4. Très souvent - pratiquement tout le temps

Degré de gravité :

N/A



1. Léger – le comportement est perceptible, mais a peu de conséquences dans la vie de tous les jours.
2. Moyen – le comportement est manifeste et ne peut être surmonté que difficilement.
3. Sévère – le comportement est pratiquement insensible à toute intervention.

¹³ à l'exception des difficultés à s'éveiller qui peuvent être liées à un trouble du sommeil (hypersomnie)

Figure 1 : Axe « Réduction des activités » de l'ISDC.

La fréquence se cote sur une échelle de Likert à 4 points (de rarement à très souvent, notée sur 4 points) et le degré de gravité sur une échelle à 3 points (de léger à sévère et notée sur 3 points). Ces deux échelles sont détaillées dans le Tableau 3 (Annexe 4). Ainsi la sévérité est notée sur 12 points selon le rapport : Sévérité = fréquence*gravité.

3. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 11 pour le système d'exploitation Windows.

Afin de refléter davantage le pouvoir discriminant de l'épreuve tel qu'elle est employée dans la pratique clinique, nous avons réalisé une analyse individuelle des performances sur l'indice sévérité de chaque axe comportemental pour tous les sujets selon les normes publiées (Roussel et Godefroy, 2008). Puis, nous avons procédé à des analyses bi-variées comparant la fréquence des déficits entre les groupes par une analyse de Khi². Enfin, une analyse de régression logistique pas à pas a également été réalisée utilisant comme variables indépendantes les axes comportementaux et comme variable dépendante le groupe.

L'ensemble des analyses a été interprétée avec un risque $\alpha = 0.05$, avec correction pour les analyses de comparaison multiples (alpha / nombre de corrections).

Résultats

1. Fréquence du syndrome dysexécutif comportemental

Pour cette étude, les questionnaires ont été remplis soit par le conjoint du patient, soit par l'un de ses enfants. Des soignants ont rempli les questionnaires des patients institutionnalisés. Enfin, certains des ISDC ont été complétés par des amis des patients qui rencontraient le patient plusieurs fois par semaine.

La fréquence du syndrome dysexécutif comportemental est de 66.7% (95% IC : 51.3-82.1).

2. Profil du syndrome dysexécutif comportemental

Afin de refléter davantage le pouvoir discriminant de l'épreuve telle qu'elle est employée dans la pratique clinique, nous avons réalisé une analyse individuelle des performances sur l'indice sévérité de chaque axe comportementale pour tous les sujets (MH et témoins). Les principaux résultats de cette analyse se trouvent dans le tableau ci-contre (Cf. Tableau 11).

Tableau 11 : *Nombre de sujets déficitaires pour chaque axe de l'ISDC.*

Axe	N	Prévalence MH (en %)	Prévalence Témoins (en %)	Significativité
Réduction des activités	132	66,7	2,1	p<,001
Anticipation, organisation	132	66,1	4,2	p<,001
Désintérêt	132	55,6	5,2	p<,001
Euphorie	132	13,9	1	p>,005
Irritabilité	132	47,2	6,3	p<,001
Hyperactivité	132	22,2	1	p<,001
Persévérations	131	31,4	3,1	p<,001
Anosognosie	132	33,3	3,1	p<,001
Dépendance environnementale	132	0	0	p>,005
Confabulation	132	8,3	0	p>,005
Troubles du comportement social	132	16,7	2,1	p<,005
Troubles des conduites sexuelles, alimentaires et sphinctériennes	132	16,7	2,1	p<,005

Une analyse de comparaison de fréquence de déficit sur l'axe sévérité pour chaque axe comportemental a été réalisée. Une correction du seuil a été réalisée en ne retenant un déficit pour un $p = 0.01$.

Les résultats de l'analyse bi-variée montrent que les patients avaient des troubles plus fréquents que les témoins pour les axes : réduction ($p<0,001$), anticipation/organisation ($p<0,001$), désintérêt ($p<0,001$), irritabilité ($p<0,001$), hyperactivité ($p<0,001$), persévérations ($p<0,001$), anosognosie ($p<0,001$), troubles du comportement social ($p<0,005$), troubles des conduites sexuelles/alimentaires/sphinctériennes ($p<0,005$).

Tandis que les axes euphorie ($p>0.005$), confabulation ($p>0.005$) et dépendance environnementale ($p>0.005$) ne différaient pas au seuil $\alpha = 0,01$. Ces résultats sont synthétisés dans un graphique ci-dessous (Figure 2), seuls les axes qui étaient significativement déficitaires sont représentés.

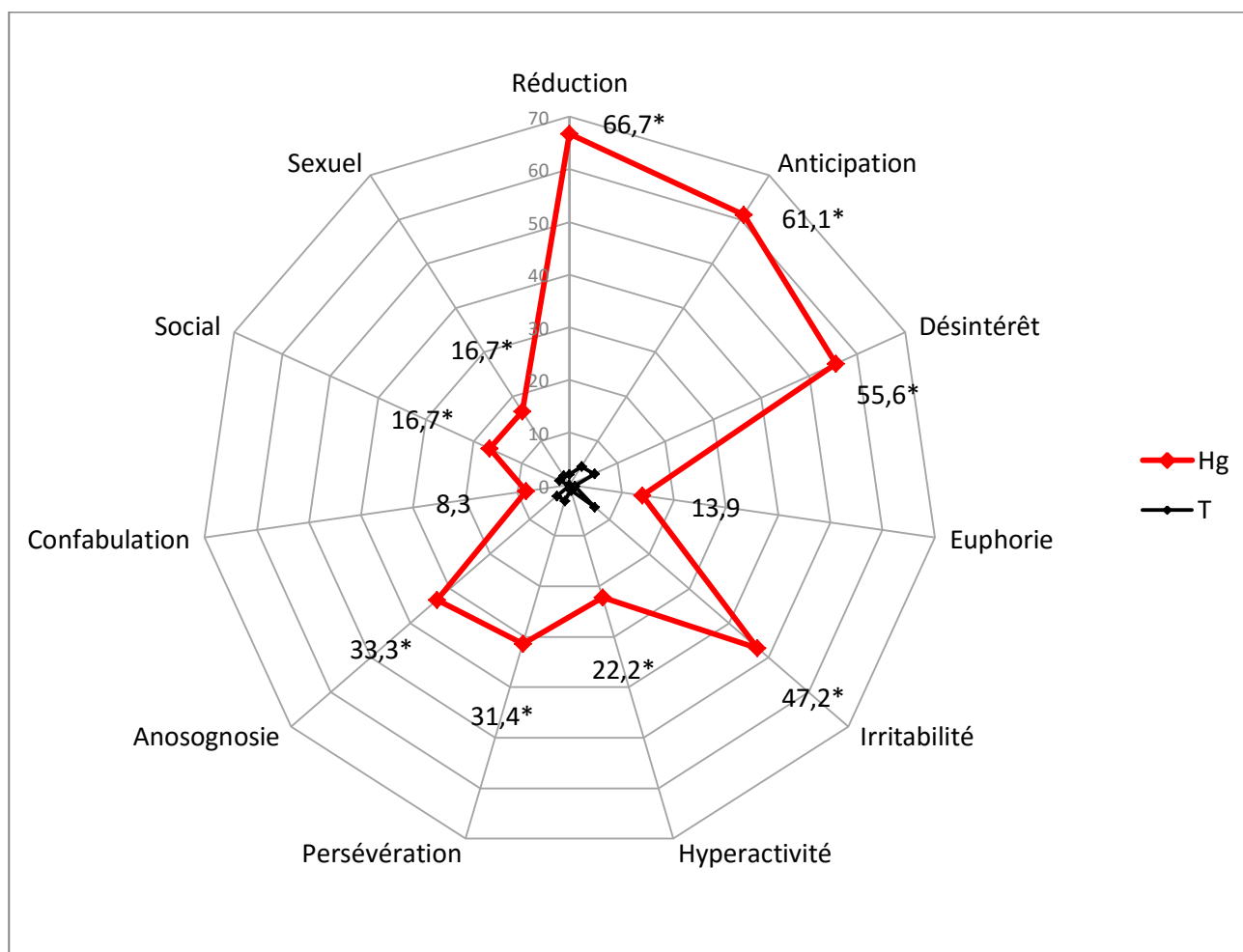


Figure 2 : Profil comportemental des patients MH et des participants contrôles (Fréquences en %)

* $p < .005$

Enfin, une dernière analyse a été réalisée. Nous avons déterminé les troubles comportementaux associés à la maladie de Huntington par une analyse de régression logistique avec une sélection partielle pas à pas.

Les résultats montraient que les troubles comportementaux associés à la MH étaient l'hypoactivité globale (OR: 2.17; 95%IC: 1.53-3.11; $p=0.0001$) et les comportements hyperactifs (OR: 2.14; 95%IC: 1.07-4.29; $p=0.03$).

Discussion et conclusion

Cette étude avait pour objectif d'explorer les troubles comportementaux d'origine dysexécutive chez les patients atteints de la maladie de Huntington. Beaucoup d'études ont mis en évidence ces troubles comme l'apathie, l'irritabilité ou les comportements persévératifs.

Elles divergent sur le plan méthodologique avec des outils d'évaluation des troubles très divers. Ainsi, l'utilisation d'un inventaire validé et normalisé tel l'ISDC devait permettre de spécifier et préciser ces troubles dysexécutifs de cette population.

Les principaux résultats ont montré que 1) près de deux tiers des patients (66,7% : 95%CI: 51,3-82,1) présentent un syndrome dysexécutif comportemental. 2) Le profil des troubles comportementaux dysexécutifs concerne la plupart des domaines comportementaux excepté l'euphorie, les confabulations et la dépendance environnementale. 3) Enfin, les deux troubles qui caractérisent le mieux la maladie sont l'hypoactivité-apathie et l'hyperactivité distractibilité.

Ainsi la fréquence du syndrome dysexécutif comportemental dans la MH est élevée. Ce qui est congruent avec les données récentes de la littérature concernant la plupart des troubles comportementaux (Van Duijn et al, 2010 ; Duff et al, 2010 ; Thompson et al, 2012 ; Killoran et al, 2013 ; Van Duijn et al, 2014 ; Callaghan et al, 2015).

Le profil objectivé dans cette étude se caractérise au premier plan par l'hypoactivité-apathie. Cette donnée rejoint la littérature antérieure qui objective une prévalence parfois très élevée de ce trouble comportemental dans la MH. Depuis 2001, l'apathie a été retrouvée chez 27 à 99% des groupes de patients MH (Hubers et al, 2011 ; Paulsen et al, 2001 ; Van Duijn et al, 2010 ; Reedeker et al, 2011 ; Thompson et al, 2012 ; Killoran et al, 2013 ; Van Duijn et al, 2014 ; Callaghan et al, 2015). La présence de ce trouble paraît systématique au sein de chaque étude et cela quel que soit le matériel utilisé. Dans cette étude, la prévalence avoisinait 60%. Ce qui confirme bien la littérature. Notons aussi que les axes décrivant l'apathie, « réduction des activités », « anticipation et organisation » et « désintérêt », présentent un pattern de prévalences homogène ; respectivement 66,7%, 61,1 % et 55,6%, ce qui montre bien la consistance de cette caractéristique principale.

La deuxième caractéristique du profil des troubles comportementaux chez les patients MH est l'hyperactivité-distractibilité. Ce résultat était inattendu étant donné le peu de littérature mettant en évidence l'hyperactivité et l'impulsivité dans la MH (Litvan et al, 1998 ; Paulsen et al, 2001). Retenons toutefois l'étude de Paulsen et al (2001) qui objectivait, dans un groupe de 52 MH, la présence d'une agitation chez 67,3% d'entre eux. En revanche, l'apathie n'était retrouvée que chez 55,8%. Dans notre groupe de patients, l'hyperactivité est objectivée dans environ 22% des cas. Cependant, la différence particulièrement importante avec le groupe contrôle en fait une caractéristique importante du profil.

L'irritabilité, tout comme l'apathie, est retrouvée de manière assez consensuelle dans la MH avec des prévalences allant de 33 à 83 % suivant le matériel utilisé et l'évolution de la maladie (Paulsen et al, 2001 ; Van Duijn et al, 2007 ; Reedeker et al, 2012, Thompson et al, 2012 ; Van Duijn et al, 2014). La prévalence de 47,2% obtenue dans cette étude avec l'ISDC est donc conforme aux résultats antérieurs.

De même que l'hyperactivité, les comportements persévératifs n'ont été que très peu investigués. De plus, les études ayant abordé le sujet n'ont permis de mettre en évidence la prévalence au sein des groupes de patients MH. Les patients présentaient en moyenne des scores plus élevés aux items « persévérations comportementales et idéiques » que les groupes contrôles (Rosenblatt et Leroi, 2000 ; Duff et al, 2010 ; Killoran et al, 2013 ; Callaghan et al, 2015). Ainsi notre étude a permis non seulement de retrouver les données antérieures, mais aussi de quantifier la prévalence des comportements persévératifs au sein de cette population.

Comme décrite dans la littérature, l'anosognosie porte sur de nombreux aspects des patients. L'évaluation par l'ISDC se place dans une perspective générale de l'anosognosie. La prévalence retrouvée dans les études antérieures dépend du type de symptôme visé. Par exemple, Ho et al (2006) objectivent que 26% de leur groupe de patients présentent une anosognosie de leurs comportements dysexécutifs alors que McCusker et al (2013) retrouvent 50% de patients ayant une anosognosie de leurs symptômes moteurs. Malgré la variété des évaluations réalisées dans les études antérieures (McCusker et Loy, 2015 ; Sitek et al, 2014), l'ISDC retrouve une fréquence de l'anosognosie dans la MH (33,3%) en accord avec ces études.

Les troubles des conduites sexuelles ont été précocement mis en évidence (Huntington, 1872) mais peu d'études se sont intéressées aux troubles sexuels dysexécutifs (Dewhurst et al, 1970 ; Fedoroff et al, 1994). L'évaluation de ces troubles par l'ISDC objective une prévalence relativement faible mais néanmoins significativement supérieure à celle retrouvée dans la population normale (16,7%). Néanmoins ils peuvent causer des difficultés sociales et familiales qu'il ne faut pas négliger.

Cette même prévalence est retrouvée concernant les troubles des comportements sociaux. En effet, il semble que certains patients présentent des comportements socialement inadaptés. Cependant aucune étude ne permet de préciser actuellement si ces troubles des conduites sociales peuvent être induites par la présence des autres troubles comportementaux tels que l'anosognosie, l'apathie, l'hyperactivité, l'irritabilité et les persévérations. De plus, d'autres études tendent à mettre en évidence des troubles de la cognition sociale dans la MH (Allain et al, 2011 ; Henley et al, 2011 ;

Poletti et al, 2012 ; Caillaud et al, 2015), ce qui expliquerait les difficultés d'adaptation sociale de ces patients.

En définitive, cette étude apporte d'importants compléments à la littérature antérieure concernant la prévalence des différents troubles comportementaux dysexécutifs dans la MH ainsi que la spécificité du profil du syndrome dysexécutif comportemental. Elle soulève aussi de nombreuses questions concernant les liens existants entre les différents troubles comportementaux dysexécutifs, ainsi que l'implication de la cognition sociale dans l'expression de ces troubles ; particulièrement les troubles du comportement social.

➤ Limites et perspectives futures :

Tout d'abord, la taille de notre échantillon de patients n'était pas très important ; ceci étant dû à la faible prévalence de la maladie dans la population générale. De plus, n'ont été conservés que les patients n'ayant pas de syndrome dépressif modéré ou sévère ainsi que ceux dont les ISDC ont été remplis et rendus par les informants. Cependant, les prévalences des troubles comportementaux dysexécutifs retrouvés confirment et précisent la plupart des données antérieures.

Les principales données objectivaient des prévalences de 30 à presque 100% selon les troubles et selon l'évolution de la maladie. De ce fait il serait intéressant d'observer l'évolution du syndrome dysexécutif comportemental au sein d'une étude longitudinale.

Il se pourrait aussi que le type des premiers symptômes cliniques de la maladie (cognitifs, moteurs ou psychiatriques) induise des différences dans le profil du syndrome dysexécutif comportemental. Cette étude n'avait pas pour but de démontrer différents profils mais cela pourrait faire partie de pistes de recherches ultérieures.

Selon certains auteurs (Rosenblatt et Leroi, 2000 ; Callaghan et al, 2015), les comportements persévératifs seraient respectivement liés à l'irritabilité et l'apathie. Des études corrélationnelles pourraient confirmer l'implication de ces troubles, tels qu'évalués par l'ISDC, dans la présence des comportements persévératifs.

Enfin, étant donnée l'évolution de l'irritabilité dans la MH durant les stades I à III de Shoulson (Shoulson et Fahn, 1979) (Thompson et al, 2012), ainsi que la constance de la prévalence obtenue au sein d'un même groupe avec des outils et des sources d'informations différents (Reedeker et al, 2012), une étude longitudinale ultérieure pourrait confirmer la cause de la variabilité des résultats antérieurs.

Ces données indiquent que l'évaluation des symptômes dysexécutifs est essentielle à la prise en compte de tous les troubles de la maladie de Huntington. La prévalence des troubles comportementaux dysexécutifs suggère la nécessité d'ajouter un inventaire validé au sein de l'évaluation des patients MH pour le diagnostic de syndromes dysexécutifs comportementaux. Une meilleure identification des troubles comportementaux dysexécutifs est cliniquement pertinente dans le sens où ils ont de grandes implications dans la prise en charge des troubles et dans la qualité de vie des patients et de leurs proches.

➤ Conclusion

Cette étude a permis de mettre en évidence la prévalence élevée du syndrome dysexécutif comportemental chez les patients atteints de la maladie de Huntington avec un profil particulier et ce grâce à l'application d'un instrument normé et validé ; l'Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental. Ce profil se caractérise au premier plan par la présence d'une apathie et une hyperactivité, mais aussi par une irritabilité, une anosognosie, des persévérations comportementales et idéiques, ainsi que des troubles des conduites sociales et sexuelles. Ces troubles contribuent à l'isolement des patients ainsi qu'à leur mal-être, en partenariat avec des atteintes de la cognition sociale (Caillaud et al, 2015). C'est pourquoi il est important de confirmer ces données par d'autres études portant sur ces patients et d'investiguer la portée de ces troubles sur la sphère affective et sociale.

References

- Alderman, N., Evans, J.J., Burgess, P., & Wilson, B.A. (1993). Behavioural assessment of the dysexecutive syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15, 69–70.
- Allain, P., Havet-Thomassin, V., Verny, C., Gohier, B., Lancelot, C., Besnard, J., Fasotti, L., Le Gall, D., 2011. Evidence for deficits of different components of theory of mind in Huntington's disease. *Neuropsychology* 25, 741–751.
- American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition*. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994
- Bachoud-Levi, A.C., Maison, P., Bartolomeo P., Boisse, M.F., Dalla Barba, G., Ergis, A.M., Baudic, S., Degos, J.D., Cesaro, P., & Peschanski, M. (2001). Retest effects and cognitive decline in longitudinal follow-up of patients with early HD. *Neurology*, 56, 1052-1058.
- Bannister, Sir Roger. (1992). *Brain & Bannister's clinical neurology*. Oxford, UK: Oxford University Press.
- Bonelli, R.M. and Cummings, J.L. (2007) Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9 (2): 141-51
- Caillaud M, Desgranges B, Verny C, Allain P (2015). Altération de la cognition sociale dans la maladie de Huntington : neuropsychologie et neuroimagerie, deux approches complémentaires. *Rev Neuropsychol* ; 7 (2) : 109-16 doi:10.1684/nrp.2015.0342
- Callaghan, J., Sc, B., Stopford, C., Ph, D., Arran, N., Sc, B., ... Ph, D. (2015). Reliability and Factor Structure of the Short Problem Behaviors Assessment for Huntington ' s Disease (PBA-s) in the TRACK-HD and REGISTRY studies, 59–64. <http://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.13070169>
- Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joanette Y (1990). Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. *Acta Neurol Belg*. 90(4): 207-17.

Chatterjee, A. (2005). A Comparison of Self-Report and Caregiver Assessment of Depression, Apathy, and Irritability in Huntington's Disease. *Journal of Neuropsychiatry*, 17(3), 378–383. <http://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.17.3.378>

Chatterjee, A., Anderson, K.E., Moskowitz, C.B., Hauser, W.A., Marder, K.S (2005). A comparison of self-report and caregiver assessment of depression, apathy, and irritability in Huntington's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 17, 378–383

Craufurd D, Thompson J, Snowden JS (2001). Behavioural changes in Huntington's disease: the Problem Behaviours Assessment. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioural Neurology*. 14 (4): 219-226.

Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. Dec;44(12):2308-14.

Deckel AW, Morrison D. Evidence of a neurologically based “denial of illness” in patients with Huntington's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 1996; 11: 295–302.

Dewhurst, K., Oliver, J.E., McKnight, A.L. Socio-psychiatric consequences of Huntington's disease. *Br. J. Psychiatry* 116 (1970) 255–258.

Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621–6.

Duff K, Paulsen JS, Beglinger LJ, et al. “Frontal” behaviors before the diagnosis of Huntington's disease and their relationship to markers of disease progression: evidence of early lack of awareness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22: 196–207.

Dujardin K. Apathie et pathologies neuro-dégénératives: physiopathologie, évaluation diagnostique et traitement. *Rev Neurol*. 2007; 163:513-521.

Fisher CM. (1983). Abulia minor versus agitated behavior. *Clin Neurosurg*, 31: 9-31.

Folstein M F, Folstein S E & McHugh PR. “Mini-Mental State”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiat. Res.* 12: 189-98, 1975.

Fedoroff, J.P., Peyser, C., Franz, M.L., Folstein, S.E. Sexual disorders in Huntington's disease, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 6 (1994) 147–153.

Godefroy O. Frontal syndrome and disorders of executive functions. *J Neurol* 2003; 250: 1–6

Godefroy, O., Azouvi, P., Robert, P., Roussel, M., LeGall, D., & Meulemans, T. (2010). Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study. *Annals of Neurology*, 68(6), 855–64. <http://doi.org/10.1002/ana.22117>

Godefroy et Groupe de Réflexion pour l'évaluation des Fonctions Exécutives (2008). Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques: évaluation en pratique clinique. Marseille, France: Solal.

Grace, J., Mallory, P.F., 2001. *Frontal systems behavior scale: professional manual*. Psychological Assessment Resources, Lutz.

Grace, J., Stout, J., & Malloy, P. (1999). Assessing frontal behavior syndromes with the Frontal Lobe Personality Scale. *Assessment*, 6(3), 269-284.

Hamilton M (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 23:56–62

Hamilton, J. M., Salmon, D. P., Corey-Bloom, J., Gamst, a, Paulsen, J. S., Jerkins, S., ... Peavy, G. (2003). Behavioural abnormalities contribute to functional decline in Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(1), 120–122. <http://doi.org/10.1136/jnnp.74.1.120>

Henley SMD, Wild EJ, Hobbs NZ, et al. Defective emotion recognition in early HD is neuropsychologically and anatomically generic. *Neuropsychologia* 2008; 46: 2152-60.

Henley SM, Novak MJ, Frost C, et al (2011). Emotion recognition in Huntington's disease: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.*

Ho A, Robbins AOG, Barker RA (2006). Huntington's disease patients have selective problems with insight. *Mov. Disord.* 21: 385–389.

Hoth KF, Paulsen JS, Moser DJ, Tranel D, Clark LA, Bechara A. Patients with Huntington's disease have impaired awareness of cognitive, emotional and functional abilities. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2007; 29(4): 365-76.

Hubers, A. A. M., Reedeker, N., Giltay, E. J., Roos, R. A. C., van Duijn, E., & van der Mast, R. C. (2012). Suicidality in Huntington's disease. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 550–557. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.031>

Huntington G. On Chorea. *Med Surg Report* 1872: 26: 317-21.

Huntington Study Group (1996). Unified Huntington's disease rating scale: reliability and consistency. *Movement Disorders*, 11, 136-142.

Jason, G.W., Suchowersky, O., Parjukova, E., Graham, L., Klimek, M.L., Garber, A.T., & Poirier-Heine, D. (1997). Cognitive manifestations of Huntington's disease in relation to genetic structure and clinical onset. *Archives of Neurology*, 54, 1081-1088.

Jones, A.L., Wood, J.D., Harper, P.S. Huntington disease: advances in molecular and cell biology, *J. Inherit. Metab. Dis.* 20 (1997) 125–138.

Justo D, Charles P, Daunizeau J, Delmaire C, Gargiulo M, Hahn-Barma V, Naccache L, Durr A. Is non-recognition of choreic movements in Huntington disease always pathological? *Neuropsychologia.* 2013; 51(4): 748-59.

Kaufer, D. I., Cummings, J. L., Ketchel, P., Smith, V., MacMillan, A., Shelley, T., ... DeKosky, S. T. (2000). Validation of the NPI-Q, a Brief Clinical Form of the Neuropsychiatric Inventory. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12(2), 233–239. <http://doi.org/10.1176/jnp.12.2.233>

Kertesz A, Davidson W, Fox H (1997). Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci.* 24:29–36.

- Kertesz A, Nadkarni N, Davidson W, Thomas AW. (2000). The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc*, 6: 460-468.
- Killoran, A., Biglan, K. M., Jankovic, J., Eberly, S., Kayson, E., Oakes, D., ... Shoulson, I. (2013). Characterization of the Huntington intermediate CAG repeat expansion phenotype in PHAROS. *Neurology*. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318294b304>
- Kingma EM, van Duijn E, Timman R, van der Mast RC, Roos RAC. Behavioural problems in Huntington's disease using the Problem Behaviours Assessment. *General Hospital Psychiatry* 2008; 30: 155-161.
- Klöppel, S., Stonnington, C. M., Petrovic, P., Mobbs, D., Tüscher, O., Craufurd, D., ... Frackowiak, R. S. J. (2010). Irritability in pre-clinical Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 48(2), 549–557.
- Kolenc, M., Kobal, J., & Podnar, S. (2015). Male sexual function in presymptomatic gene carriers and patients with Huntington's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 359(1-2), 312–317. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2015.11.015>
- Laplane D, Widlocher D, Pillon B, Baulac M, Binoux F. (1981). Comportement compulsif d'allure obsessionnelle par nécrose circonscrite bilatérale pallido-striatale. *Rev Neurol (Paris)*, 137 : 269-276.
- Lawrence, A.D., Hodges, J.R., Rosser, A.E., Kershaw, A., French-Constant, C., Rubinsztein, D.C., Robbins, T.W., & Sahakian, B.J. (1998a). Evidence for specific cognitive deficits in preclinical Huntington's disease. *Brain*, 121, 1321-1349.
- Lawrence, A.D., & Sahakian, B.J. (1996). The neuropsychology of fronto-striatal dementia. In R. Wood (Ed). *Handbook of the clinical psychology of ageing*, (pp. 243-265). Chichester (UK): John Wiley.
- Lawrence AD, Sahakian BJ, and Robbins TW (1998b). Cognitive functions and corticostriatal circuits: Insights from Huntington's disease. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(10): 379-388.
- Levy R, Dubois B. Apathy and the Functional Anatomy of the Prefrontal Cortex-Basal Ganglia Circuits. *Cereb Cortex*. 2006; 16:916-928.

Litvan I, Paulsen JS, Mega MS, et al. Neuropsychiatric assessment of patients with hyperkinetic and hypokinetic movement disorders. *Arch Neurol* 1998;55:1313–19.

Lyketsos CG, Rosenblatt A, Rabins PV. Forgotten frontal lobe syndrome or “executive dysfunction syndrome”. *Psychosomatics*. 2004;45:247-255.

McCusker EA, Gunn DG, Epping EA, et al. Unawareness of motor phenoconversion in Huntington disease. *Neurology* 2013; 81: 1141–1147

McCusker, E., & Loy, C. T. (2014). The many facets of unawareness in huntington disease. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* (New York, N.Y.), 4, 257. <http://doi.org/10.7916/D8FJ2FD3>

MacMillan, J., Quarrell, O. The neurobiology of Huntington's disease, in: P.S. Harper (Ed.), *Huntington's Disease*, Saunders, Cambridge 1996, pp. 317–357.

Mega MS, Cummings JL: Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 358-370

Middleton, F.A., & Strick, P.L. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews*, 31, 236-250.

Montgomery SA, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 134: 382-389, 1979.

Oliver JE. Huntington's chorea in Northamptonshire. *Br J Psychiatry* 1970; 116:241–253

Orth M, Handley OJ, Schwenke C, et al (2010). Investigators of the European Huntington's Disease Network: Observing Huntington's Disease: the European Huntington's Disease Network's REGISTRY. *PLoS Curr* ; 2:RRN1184.

Paulsen, J.S., Ready, R.E., Hamilton, J.M., Mega, M.S., & Cummings, J.L. (2001). Neuropsychiatric aspects of Huntington's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 71, 310-314.

Quarrell, O. et al (2009). Juvenile Huntington's Disease and other Trinucleotide Repeat Disorders. *Oxford University Press*. ISBN 978-0-19923612-1

Reedeker, N., Bouwens, J. A., Giltay, E. J., Le Mair, S. E., Roos, R. A. C., van der Mast, R. C., & van Duijn, E. (2012). Irritability in Huntington's disease. *Psychiatry Research*, 200(2-3), 813–818.

Reedeker, N., Bouwens, J. A., van Duijn, E., Giltay, E. J., Roos, R. A. C., van der Mast, R. C (2011). Incidence, Course, and Predictors of Apathy in Huntington's Disease: A Two-Year Prospective Study. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* ; 23:434 – 441

Robert PH, Clairet S, Benoit M et al. (2002). The Apathy Inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*, 17: 1099-1105.

Rosen, H. J., Allison, S. C., Schauer, G. F., Gorno-Tempini, M. L., Weiner, M. W., & Miller, B. L. (2005). Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*, 128(11), 2612–2625. <http://doi.org/10.1093/brain/awh628>

Rosenblatt, A. (2007). Neuropsychiatry of Huntington's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9(2), 191–197.

Rosenblatt A, Leroi I (2000). Neuropsychiatry of Huntington's Disease and Other Basal Ganglia Disorders. *Psychosomatics*. 41: 24-30.

Saint-Cyr, J.A., Taylor, A.E., & Lang, A.E. (1988). Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain*, 111, 941-959.

Shoulson I, Fahn S (1979). Huntington disease: clinical care and evaluation. *Neurology* ; 29:1–3.

Shoulson I. Huntington's disease. In: Asbury AK, McKhann CM, McDonald WI. eds. *Diseases of the Nervous System*. Philadelphia: Ardmore Medical Books (WB Saunders Co), 1986: 1258-67.

Siesling S, van Vugt JP, Zwinderman KA, Kiebertz K, Roos RA (1998). Unified Huntington's disease rating scale: a follow up. *Mov Disord*;13(6): 915–919.

Sitek EJ, Soltan W, Wieczorek D, et al. Self-awareness of motor dysfunction in patients with Huntington's disease in comparison to Parkinson's disease and cervical dystonia. *J Int Neuropsychol Soc* 2011; 17: 788–795.

Sitek, E. J., Soltan, W., Wieczorek, D., Schinwelski, M., Robowski, P., Harciarek, M., ... Sławek, J. (2013). Self-awareness of executive dysfunction in Huntington's disease: Comparison with Parkinson's disease and cervical dystonia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 67(1), 59–62. <http://doi.org/10.1111/pcn.12006>

Sitek, E. J., Thompson, J. C., Craufurd, D., & Snowden, J. S. (2014). Unawareness of deficits in Huntington's disease. *Journal of Huntington's Disease*, 3(2), 125–35. <http://doi.org/10.3233/JHD-140109>

Slachevsky A, Villalpando J, Sarazin M, Hahn-Barma V, Pillon B, Dubois B (2004). Frontal Assessment Battery and Differential Diagnosis of Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 61(7):1104-1107. doi:10.1001/archneur.61.7.1104.

Smith, A. (1968). The symbol-digit modalities test: a neuropsychologic test of learning and other cerebral disorders. In J. Helmuth (Ed.), *Learning disorders* (pp. 83–91). Seattle: Special Child Publications.

Snowden, J., Craufurd, D., Griffiths H, Thompson J, & Neary, D. (2001). Longitudinal evaluation of cognitive disorder in Huntington's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 33-44.

Snowden, J., Craufurd, D., Thompson J, & Neary, D. (2002). Psychomotor, Executive, and memory function in preclinical Huntington's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2, 133-145.

Starkstein SE , Mayberg HS , Preziosi TJ , et al. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* ; 4:134–139

Tekin, S., & Cummings, J. L. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: An update. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(2), 647–654. [http://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00428-2](http://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00428-2)

Thomas P, Hazif-Thomas C, Faugeron P, Peix R, Clément J-P, Spiegel R. Utilisation de l'échelle NOSGER en psychogériatrie. *La Revue francophone de gériatrie et de gérontologie*. 2004 ; 108: 386-391.

Thompson JC, Harris J, Sollom AC, et al. Longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24:53–60.

Van Duijn, E., Craufurd, D., Hubers, A. A. M., Giltay, E. J., Bonelli, R., Rickards, H., ... Landwehrmeyer, G. B. (2014). Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(12), 1411–1418. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307343>

Van Duijn E, Kingma EM, van der Mast RC (2007) Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *Journal of Clinical Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 19: 441–8.

Van Duijn, E., Reedeker, N., Giltay, E. J., Eindhoven, D., Roos, R. A. C., & van der Mast, R. C. (2013). Course of Irritability, Depression and Apathy in Huntington's Disease in Relation to Motor Symptoms during a Two-Year Follow-Up Period. *Neurodegenerative Diseases*, 13(1), 9–16. <http://doi.org/10.1159/000343210>

Van Duijn, E., Ph, D., Reedeker, N., Giltay, E. J., Roos, R. a C., & Mast, R. C. Van Der. (2010). Correlates of Apathy in Huntington ' s Disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, (22), 287–294.

Vonsattel, JP., & Difiglia, M. (1998). Huntington's disease (review). *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 57, 369-84.

Walker, F.O. Huntington's disease, *Lancet* 369 (2007) 218–228.

Watkins, LHA., Rogers, RD., Lawrence, A.D., Sahakian, B.J., Rosser, A.E., & Robbins, TW. (2000). Impaired planning but intact decision making in early Huntington's disease: implication for specific fronto-striatal pathology. *Neuropsychologia*, 38, 1112-1125.

Wilson, B.A., Alderman, N., Burgess, P.W., Emslie, H., & Evans, J.J. (1996). *Behavioural assessment of the dysexecutive syndrome: Test manual*. England: Thames Valley Test Company.

Wilson, B.A., Evans, J.J., Emslie, H., Alderman, N., & Burgess, P. (1998). The development of an ecologically valid test for assessing patients with dysexecutive syndrome. *Neuropsychological Rehabilitation*, 8, 213–228.

Annexes

1. Annexe 1

Tableau 1. <i>Critères du syndrome dysexécutif comportemental</i>	
<i>Spécifiques</i>	Hypoactivité globale avec apathie et/ou aboulie
	Hyperactivité globale avec distractibilité et/ou instabilité psychomotrice
	Stéréotypies et comportements persévérateurs
	Dépendance environnementale (comportements d'imitation et d'utilisation)
<i>Déficits probables et à l'étude</i>	Troubles du comportement social
	Troubles des comportements sexuels, alimentaires et sphinctériens
	Confabulations spontanées, paramnésie reduplicative
	Anosognosie, anosodiaphorie

2. Annexe 2

Tableau 2 : Synthèse des études portant sur l'apathie dans la MH.

Auteurs	Année	Participants	Outils	Résultats
Paulsen et al.	2001	52 MH	NPI	Apathie : 55,8%
Craufurd et al.	2001	134 MH	PBA	Apathie : symptôme le plus fréquent
Chatterjee et al.	2005	53 MH 53 informants	BDI : score d'apathie	Apathie : plus grande si évaluation hétéroquestionnaire
Van Duijn et al.	2007	Revue de littérature		Apathie : 34 à 76%
Kingma et al.	2008	152 MH et 56 non-porteurs (50% de risque de MH)	PBA	Apathie : plus grande chez MH porteurs/MH non-porteurs et augmentation avec évolution de la maladie
Van Duijn et al.	2010	152 MH et 56 non-porteurs (50% de risque de MH)	Apathy Scale	Apathie : 32%
Duff et al.	2010	745 EP* et 163 EN*	FrSBe	Apathie : plus élevée chez EP*
Hubers et al.	2011	152 MH ; 31 non-suicidaires et 31 suicidaires	Apathy Scale	Apathie : 27% chez non-suicidaires, 52% chez suicidaires
Reedeker et al.	2011	122 MH	Apathy Scale	Apathie : 28%
Thompson et al.	2012	111 MH	PBA	Apathie : augmente avec l'évolution de la maladie (84 à 99%)
Van Duijn et al.	2013	121 MH	PBA	Apathie : plus fréquente si symptomatologie motrice
Killoran et al.	2013	346 MH, 50 IA* et 587 contrôles	UHDRS	Apathie chez IA et MH
Van Duijn et al.	2014	1993 MH	UHDRS	Apathie : 47,4%
Callaghan et al.	2015	366 MH	PBA-s	L'apathie est le principal facteur du score total de la PBA-s

*EP : Expansion Positive ; répétition CAG > 35. EN : Expansion négative ; répétition CAG < 27. IA : répétition CAG [27-36]

3. Annexe 3

Tableau 3 : Synthèse des études portant sur l'irritabilité dans la MH.

Auteurs	Année	Participants	Outils	Résultats
Craufurd et al.	2001	134 MH	PBA	Irritabilité : environ 50%
Paulsen et al.	2001	52 MH	NPI	Irritabilité : 65,4%
Chatterjee et al.	2005	53 MH et 53 informants	BDI : Score d'irritabilité	Irritabilité : pareille si évaluation hétéro- ou autoquestionnaire
Van Duijn et al.	2007	Revue de littérature		Irritabilité : 38 à 73%
Kingma et al.	2008	152 MH et 56 non-porteurs (50% de risque)	PBA	Irritabilité : plus grande chez MH porteurs/MH non-porteurs et augmentation avec évolution de la maladie
Reedeker et al.	2012	130MH et 43 non-porteurs	PBA et Irritability Scale	PBA-Irritabilité : 33%. IS-Self : 35%. IS-Informant : 39%
Thompson et al.	2012	111 MH	PBA	Irritabilité : augmente aux stades I à III de la maladie (49 à 83%)
Van Duijn et al.	2013	121 MH	PBA	Irritabilité : pas plus fréquente si symptomatologie motrice
Killoran et al.	2013	346 MH, 50 IA et 587 contrôles	UHDRS	Irritabilité chez IA et MH
Van Duijn et al.	2014	1993 MH	UHDRS	Irritabilité : 38,6%
Callaghan et al.	2015	366 MH	PBA-s*	L'irritabilité est un des principaux facteur du score total de la PBA-s

*PBA-s : Problem Behavioral Assessment-short version

Tableau 4 : Synthèse des études portant sur l'euphorie et l'hyperactivité dans la MH.

Auteurs	Année	Participants	Outils	Résultats
Litvan et al.	1998	29 MH et 34 PSP*	NPI	Euphorie : chez MH Hyperactivité : plus chez MH hyperkinétiques
Paulsen et al.	2001	52 MH	NPI	Euphorie : 30,8% Agitation : 67,3%
Rosenblatt.	2007	Revue de littérature		Hyperactivité : plus chez MH maniaques

*PSP : Paralyse Supra-nucléaire Progressive

4. Annexe 4

Tableau 5 : *Symptômes repérés chez les patients MH* (Goh et al, The Academic Unit for Psychiatry of Old Age, 2011)

Symptômes affectifs	Symptômes perceptuels et manies	Symptômes de personnalité
-Apathie, indifférence, manque de motivation -Dépression/risque de suicide -Agitation et agressivité -Anxiété et stress	-Symptômes psychotiques : hallucinations, idées délirantes -Manie : impulsivité, irritabilité, diminution du besoin de dormir, idées grandioses, augmentation des activités, logorrhée, buts inappropriés, retour des intérêts sexuels	-Désinhibition et impulsivité -Persévérations, Comportements obsessionnels compulsifs, rigidité mentale et comportement autocentré -Frustration et irritabilité -Sexualité altérée : Possibilité d'augmentation des conduites sexuelles (souvent inappropriées)

5. Annexe 5

Tableau 6 : *Synthèse des études portant sur les persévérations dans la MH.*

Auteurs	Année	Participants	Outils	Résultats
Rosenblatt et Leroi.	2000	Revue de la littérature		Persévérations : surtout chez les patients MH irritables, agressifs et apathiques.
Lyketsos et al.	2004			Persévérations : diminuent si traitement amantadine
Duff et al.	2010	745 EP* et 163 EN*	FrSBe	Persévérations : plus chez EP*
Killoran et al.	2013	346 MH, 50 IA et 587 contrôles	UHDRS	Persévérations de la pensée chez MH et IA
Callaghan et al.	2015	366 MH	PBA-s	Facteur "Apathie" : expliqué par les persévérations.

*EP : Expansion Positive ; répétition CAG > 35. EN : Expansion négative ; répétition CAG < 27. IA : répétition CAG <36 et >26

6. Annexe 6

Tableau 7 : Synthèse des études portant sur les troubles de la sexualité dans la MH.

Auteurs	Année	Participants	Outils	Résultats
Huntington.	1872	2 MH		Hypersexualité chez MH
Dewhurst et al.	1970			Hypersexualité : 18,6% Hyposexualité : 10,8%
Oliver.	1970			Description d'aberrations sexuelles, l'inceste, agressions sexuelles, voyeurisme ou promiscuité. Paraphilies : hommes MH
Fedoroff et al.	1994			Hyposexualité : réduction désires : 63% hommes et 75% femmes. Réduction orgasmes : 56% hommes et 42% femmes
Rosenblatt.	2007	Revue de littérature		Hypersexualité : chez MH maniaques
Aziz et al.	2010	63 MH, 21 présymptomatiques et 85 contrôles	SCOPA-AUT* et BDI	Problèmes érectiles et d'éjaculation
Kolenc et al.	2015	23 MH hommes et 41 contrôles	IIEF*	Problèmes érectiles (69%), réduction de la satisfaction (74%)

*SCOPA-AUT : Scales for Outcomes in Parkinson's disease - Autonomic. IIEF : International Index of Erectile Function Questionnaire.

7. Annexe 7

Tableau 8 : *Synthèse des études portant sur l'anosognosie dans la MH.*

Auteurs	Année	Participants	Outils	Résultats
Duff et al.	2010	745 EP et 163 EN	FrSBe	Anosognosie : EP surestiment leurs capacités
Sitek et al.	2013	23 MH et leur informant	DEX	Anosognosie des fonctions exécutives : faible
Cleret de Langavant et al.	2013	46 MH au stade précoce	UHDRS, subjective memory questionnaire, RAVLT* et FCSRT*	Anosognosie des capacités mnésiques chez MH
McCusker et Loy.	2014	Revue de littérature		Anosognosie : augmente avec l'évolution de la maladie. Touche la motricité (Justo et al, 2013 ; McCusker et al, 2013), la cognition (Cleret de Langavant et al, 2013 ; Duff et al, 2010 ; Hoth et al, 2007), la qualité de vie (Kaptein et al, 2007 ; Sitek et al, 2011 ; Hocaoglu et al, 2012) et les comportements (Duff et al, 2010 ; Chatterjee et al, 2005).
Sitek et al.	2014	Revue de littérature		Anosognosie générale (Deckel et Morrisson, 1996), des activités de la vie quotidienne (Sitek et al, 2011), motrice (McCusker et al, 2013), exécutive (Sitek et al, 2013), de la mémoire (Cleret de Langavant et al, 2013) et des symptômes psychiatriques (Chatterjee et al, 2005).

*RAVLT : Rey Auditory Verbal Learning Test. FCSRT : The Free and Cued Selective Reminding Test.

RÉSUMÉ

Les symptômes dysexécutifs tels que l'apathie, l'impulsivité et la distractibilité ont été rapportés dans la maladie de Huntington. Toutefois, les outils utilisés sont peu spécifiques du syndrome dysexécutif comportemental et peuvent sous estimer les troubles observés. Dans ce contexte, cette étude a pour objectif de caractériser les troubles comportementaux dysexécutifs dans la maladie de Huntington, en utilisant un outil validé, l'Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental (ISDC).

41 patients (âge moyen : 54,2 ans \pm 12,34 ; [Nombre d'années de scolarité : 11,6 ans \pm 3,2] ; score MMSE moyen: 23,8 \pm 5,6), ayant une maladie de Huntington génétiquement confirmée (avec une durée moyenne d'évolution de la maladie de 7,4 ans \pm 6,9), ont été inclus. L'évaluation des symptômes dépressifs (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) a montré la présence d'une dépression légère chez 14 patients, d'une dépression modérée chez 2 patients et d'une dépression sévère chez 1 patient.

Les troubles comportementaux dysexécutifs ont été explorés par l'ISDC, un hétéro-questionnaire évaluant 12 axes (Réduction, Initiation, Désintérêt, Euphorie, Irritabilité, Distractibilité, Persévérance, Dépendance environnementale, Anosognosie, Confabulation, Conduites sociales, Conduites Sexuelles) par un score de gravité côté de 0 à 12. Une analyse de comparaison de fréquence de déficits et une analyse de régression logistique avec une sélection factorielle pas à pas ont été réalisées.

La fréquence de syndromes dysexécutifs comportementaux chez les patients MH était élevée (66,7%: 95%CI: 51.3-82.1, $p < .001$). L'analyse de régression a sélectionné deux facteurs : hypoactivité avec apathie (OR: 2.17; 95%CI: 1.53-3.11; $p = 0.0001$) et hyperactivité-distractibilité (OR: 2.14; 95%CI: 1.07-4.29; $p = 0.03$).

Cette étude basée sur l'ISDC révélait dans la maladie de Huntington que les troubles comportementaux dysexécutifs sont : (1) fréquents avec une prévalence de 66.7%, (2) deux troubles indépendants étaient associés à la présence de la maladie de Huntington ; la réduction d'activité avec apathie et l'hyperactivité avec impulsivité. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature montrant que l'apathie est prédominante dans cette pathologie. Ils montrent également la présence d'une hyperactivité avec impulsivité qui est moins documentée et souligne la nécessité d'utiliser un outil validé spécifique des troubles comportementaux dysexécutifs dans cette maladie.

mots-clés : Maladie de Huntington, Troubles comportementaux, Syndrome dysexécutif.

ABSTRACT

Dysexecutive symptoms such as apathy, impulsivity and distractibility have been reported on clinical ground in HD. However previous studies have assessed dysexecutive behavioral disorders using clinical interview or nonspecific questionnaires incorporating other features resulting in highly variable evaluation with poorly defined performance indices. This study aimed to assess dysexecutive behavioral abnormalities in HD, using a validated instrument, the Behavioral Dysexecutive Syndrome Inventory (BDSI).

41 patients (mean age: 54.2 years; SD 12.34; mean duration: 7.4 years; SD=6.9; mean MMSE score: 23.8; SD=5.6) with clinically diagnosed and genetically confirmed HD, were included. The assessment of depressive symptoms (Montgomery Asberg Depression Scale) showed a mild depression in 14 patients, a moderate depression in 2 patients and a severe depression in 1 patient.

The BDSI is a highly structured caregiver based interview which rates frequency and severity of 12 dysexecutive disturbances (global hypoactivity with apathy, hyperactivity, irritability-impulsivity, euphoria, perseverative behavior; environmental dependency, social behavior disorders). The analysis of individual performance was performed using cutoff scores at the 5% level using normative data obtained in 96 controls.

The prevalence of behavioral dysexecutive syndrome was high (66.7%: 95%CI: 51.3-82.1). In logistic regression analysis, the behavioral scores associated with HD were: (1) Global hypoactivity and (2) hyperactivity Behavior.

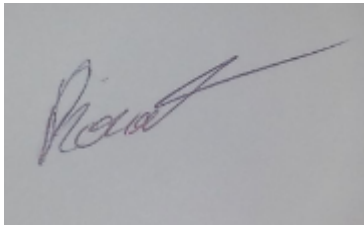
This supports the previous reports of apathy as core neuropsychiatric feature of the disease. Findings indicate that measures of dysexecutive symptoms are essential to capture the full range of disorders in Huntington's disease. The prevalence of executive behavioral disorders suggests the need to add an inventory that has been validated for the diagnosis of behavioral dysexecutive syndrome. A better identification of behavioral dysexecutive disorders is clinically relevant because they have implications for the disease management and quality of life for patients and caregivers.

keywords : Huntington's disease, Behavioral Disorders, Dysexecutive Syndrome.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) M. RONAT LUCAS ALEXIS
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le 09/05/2016

A photograph of a handwritten signature in blue ink on a light-colored surface. The signature is stylized and appears to read 'Ronat' followed by a long, sweeping horizontal stroke.