



MINISTÈRE
DES AFFAIRES SOCIALES
ET DE LA SANTÉ

Projets de recherche « SHS & MR »

*Recherche en Sciences Humaines et Sociales
dans le contexte des Maladies Rares*

Rapport final

Critères de recevabilité

- Formulaires complétés renvoyés au plus tard le **23/09/2016**
 - **par courriel** à : shs-mr@fondation-maladiesrares.com
 - **et par courrier** à : Fondation maladie rares - Plateforme maladies rares
96 rue Didot - 75014 Paris
- Annexes intégrées au rapport (pas de documents séparés).
- Nom des documents : « SHS1_RF_ALLAIN ».

FORMULAIRE PROJET

I - IDENTIFICATION DU PROJET

Nom de famille du porteur principal	Titre du projet (en français)
ALLAIN	Troubles comportementaux dans la maladie de Huntington: analyse et valorisation de l'expertise d'usage des proches et des patients

Engagement du porteur principal

Je soussigné, *Allain Philippe*, certifie être l'investigateur principal du présent projet présenté, tel qu'il est décrit dans ce rapport de mi-parcours, et l'avoir rédigé en concertation avec toutes les équipes impliquées dans le projet.

Signature électronique* :

Fait à : *Angers*

Le : *10/10/2016*



Résumé grand public (1500 caractères maximum - français) *

Ce texte sera utilisé dans les supports de communication de la Fondation maladies rares.

La maladie de Huntington est une maladie neurodégénérative génétique rare autosomique dominante à symptômes moteurs, cognitifs, psychiatriques et/ou comportementaux qui débute souvent entre 30 et 45 ans. Les personnes atteintes de cette maladie et leurs proches-aidants rencontrent des restrictions importantes dans leur participation à la vie sociale. Ces restrictions sont souvent secondaires aux symptômes évoqués plus haut. L'objectif de ce travail vise à recueillir, décrire et analyser les connaissances des proches-aidants sur les troubles du comportement accompagnant la maladie de Huntington et de les transcrire dans deux registres : un registre théorique visant à élaborer une typologie des interactions conduisant au processus de production du handicap et un registre pratique à visée de formation des aidants à prise en charge des troubles du comportement. Il s'agit d'une étude transversale descriptive monocentrique utilisant une approche quantitative (tests et questionnaires) et qualitative (entretiens semi-directifs de personnes atteintes de la maladie et de proches-aidants). Les résultats quantitatifs attendus sont l'évaluation de l'importance et de la fréquence des troubles du comportement accompagnant la maladie de Huntington, des variables neuropsychologiques susceptibles d'en rendre compte et de leur retentissement sur la participation sociale. Les résultats qualitatifs attendus sont la description des interactions personne/environnement et de la typologie des situations aggravant ou palliant les troubles comportementaux, la description des connaissances et représentations des proches-aidants sur ces troubles.

Public abstract (1500 digits maximum - in english) *

This text will be used by the French Foundation for rare diseases in its communication supports.

Huntington's disease is an autosomal dominant genetic neurodegenerative disease manifested by a combination of motor, cognitive, psychiatric and behavioral symptoms. The onset of the disease usually occurs between the ages of 30 and 45 years. Subjects with Huntington's disease and their caregivers suffer considerable social restrictions arising secondarily from the cognitive, psychiatric and behavioral changes associated with the disease. The aim of this study is to collect and analyze the corpus of knowledge possessed by families and caregivers of persons with Huntington's disease concerning the disease. The study will be organized in two sections: one theoretical and the other practical. The theoretical section will define the typology of the interactions underlying the social disability handicapping HD patients. The practical section will study routine techniques for the better management of HD patients. This monocentric, cross-sectional study uses a quantitative as well as a qualitative approach. The methodology consists of the quantitative analysis of data concerning HD patients and the qualitative analysis of semi-structured interviews of HD patients and their caregivers. The quantitative results of this study are expected to assess the degree and frequency of the behavioral disorders associated with HD, together with an analysis of the neuropsychological factors involved, and their influence on the quality of the social participation of HD patients. The qualitative results are expected to provide a description of the interactions between HD patients and their social environment, and define the typology of the social-environmental factors aggravating or mitigating the behavioral problems due to the disease.

III - SECTION SCIENTIFIQUE

Contexte : rappel des objectifs, méthodologie, étapes-clés, calendrier et résultats attendus

Introduction

La maladie de Huntington (MH) est une maladie neurologique héréditaire rare, causée par l'instabilité d'une expansion de répétitions de triplets CAG dans la portion codante du gène HTT (Huntingtine) localisé sur le bras court du chromosome 4 (The Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). Les symptômes cliniques de la MH, qui débute souvent entre 30 et 45 ans, incluent une triade de troubles moteurs, cognitifs et psycho-comportementaux (Nance, 1998). L'ordre d'apparition des troubles varie d'un patient à l'autre, mais ceux-ci conduisent inéluctablement à une démence. Les troubles cognitifs sont probablement parmi les mieux documentés dans la MH, perturbant la flexibilité, l'inhibition, la planification, la mémoire épisodique, les fonctions psychomotrices et perceptives, l'attention, la mémoire de travail et le langage (voir par exemple Craufurd & Snowden, 2002; Watkins et al., 2000; Allain et al., 2004, 2005, 2011; Stout et al., 2011). Des désordres des aptitudes en cognition sociale ont aussi été rapportés chez ces patients, dont en particulier des troubles de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles et de l'inférence des états mentaux affectifs et cognitifs des autres (voir notamment les synthèses de Henley et al., 2012 ou de Poletti et al., 2012 ; voir aussi la méta-analyse de Bora et al., 2016). Les troubles psychiatriques et/ou comportementaux sont beaucoup moins documentés, alors qu'ils sont connus depuis les premières descriptions de la maladie (Huntington, 1872) et qu'ils conditionnent, au moins en partie, la désinsertion professionnelle et familiale des patients (De Diego Balaguer et Bachoud-Levi, 2006). Les troubles dépressifs, l'anxiété, l'irritabilité et l'apathie sont les plus fréquents (voir la revue de littérature de van Duijn et al., 2007). Les troubles obsessionnels-compulsifs et psychotiques le semblent moins (van Duijn et al., 2007). D'autres anomalies psycho-comportementales ont été décrites dans la MH, dont des troubles des conduites sexuelles et alimentaires (De Diego Balaguer et Bachoud-Levi, 2006). Des troubles des conduites sociales sont aussi rapportés sous forme d'un égocentrisme, d'un manque de sympathie et d'empathie avec rigidité mentale (Snowden et al., 2003). Le respect des conventions sociales peut faire défaut, amenant les patients à des commentaires obscènes ou grossiers envers les autres ou à des comportements délictueux (Jensen et al., 1999). Tous ces troubles du comportement peuvent être une importante source d'inquiétude, voire d'angoisse, pour les patients et leurs familles (Craufurd & Snowden, 2002). Ils sont connus pour avoir un impact plus négatif que les symptômes moteurs et cognitifs sur les habiletés fonctionnelles (Hamilton et al., 2003) et sur la qualité de vie (Ho et al., 2009).

C'est la raison pour laquelle il paraît particulièrement pertinent de s'intéresser à ces troubles et aux représentations développées par les aidants des patients les manifestants, dans la perspective de mettre à jour les processus favorables au maintien de leur qualité de vie et de leur participation sociale.

Objectifs

L'objectif principal du travail était de recueillir, décrire et analyser le corpus de connaissances des proches-aidants sur les troubles du comportement accompagnant la MH et de le transcrire dans deux principaux registres :

- Un registre théorique visant à élaborer une typologie des interactions conduisant, dans ce cadre pathologique précis, au processus de production du handicap. Il nous semble que replacer les troubles comportementaux dans un modèle/paradigme de ce type est une condition essentielle pour une meilleure intégration des patients MH, un changement de regard en leur direction, voire une diminution de la discrimination dont ils peuvent être parfois victimes.
- Un registre pratique, plus pragmatique et formatif. En effet, nous faisons l'hypothèse que la prise en charge des troubles du comportement accompagnant la MH relève au moins en partie d'une adaptation de l'environnement relationnel du patient. Penser cette prise en charge seulement en termes de modification de la personne elle-même nous semble insuffisant. A partir des données recueillies dans l'environnement relationnel du patient et à partir de leur formalisation théorique, nous pensons pouvoir mettre en place des modules d'échange d'expérience destinés aux familles et aux professionnels prenant en charge ces patients, notamment dans le secteur médico-social. Ces professionnels sont bien connus pour leurs compétences à transmettre une expertise d'usage.

Notre hypothèse est que l'expertise d'usage des proches-aidants des patients atteints de MH leur permet de développer un corpus de connaissances, de savoir-faire et de savoir-être, basé sur l'expérience des difficultés concrètes et quotidiennes, relatifs aux « troubles du comportement » liés à la MH et à leurs répercussions. Ces savoir-faire et savoir-être agiraient eux-mêmes comme des facilitateurs (ou parfois des obstacles) à l'adoption des rôles sociaux que peut tenir la personne atteinte de MH.

Méthodologie globale, étapes clés et calendrier

Le projet s'articulait autour de 3 principales étapes. La première (Etape 1 quantitative) visait au recueil de données cliniques quantitatives via des échelles, tests et questionnaires auprès de 80 patients (octobre 2014 à février 2016). La deuxième étape (Etape 2 qualitative) visait au recueil de données qualitatives via des entretiens patients/proches-aidants (40 binômes ; novembre 2015 à avril 2016). La troisième étape (Etape 3) visait le développement et la mise en place de modules d'échange d'expérience entre les proches-aidants et les professionnels de soins, ainsi que la valorisation des résultats de l'étude (avril 2016 à septembre 2016).

Résultats attendus

Les résultats attendus de cette étude transversale descriptive visaient d'abord la quantification de la fréquence des troubles du comportement accompagnant la MH et de leur retentissement sur la participation sociale des sujets atteints.

Les résultats qualitatifs attendus concernaient la description des interactions personne/environnement et la typologie des situations aggravant ou palliant les troubles comportementaux, et par là-même l'adaptation du malade à son environnement, ainsi que la description des connaissances et représentations des proches-aidants. Cette étude visait en outre un bénéfice direct sur les personnes incluses, grâce aux séances en groupes permettant un échange de savoirs directs.

D'une façon plus large, nous souhaitions que nos résultats permettent l'établissement d'un corpus de savoir-faire et savoir-être des personnes atteintes de MH et de leurs proches-aidants. Dans une stratégie de diffusion des connaissances, ils auraient nécessairement un impact aussi bien sur les professionnels que sur les patients et leurs proches-aidants, ce d'autant que les connaissances dans le domaine medico-social sur cette maladie neurogénétique restent à développer.

Les concepts dégagés et les résultats obtenus devaient servir de support à des modules d'échange d'expérience pour les proches-aidants et les professionnels. Ces modules devraient pouvoir donner lieu à l'élaboration sur un document facilement diffusable (plaquette), notamment via le réseau PRIOR ou l'European Huntington's disease network. L'intérêt de ces modules était de solliciter à la fois les professionnels, les patients et leurs proches-aidants, dans une stratégie d'enrichissement réciproque.

Méthodologie

La population ciblée comprenait 80 patients avec MH génétiquement confirmée (CAG > 37) et cliniquement avérée (stades 1 et 2 de la maladie). Tous devaient vivre à domicile et être accompagné d'un proche-aidant (n = 80). Le proche-aidant est ici défini au sens de la CNSA comme un aidant naturel, non concerné lui-même par le risque de développer la maladie (conjoint, ami, apparenté plus éloigné, enfant ayant fait le test) et qui intervient, de façon non professionnelle, dans l'aide à la gestion des activités de la vie quotidienne de la personne malade ou handicapée (même définition pour la HAS).

Nous nous sommes appuyés sur les usagers du **Centre National de Référence pour les Maladies Neurogénétiques et de l'Adulte du CHU d'Angers** pour le recrutement. Ce centre dispose d'une équipe pluridisciplinaire (neurologues, généticiens, psychiatres, psychologues, conseillers en génétique, attachés de recherche clinique), particulièrement spécialisée dans le suivi à long terme des patients atteints de MH. Tous participaient au projet.

Le plan d'étude était transversal, descriptif, monocentrique. Il intégrait, au plan méthodologique, une double approche quantitative et qualitative. Il était organisé en trois étapes clés : (1) un recueil de données quantitatives (évaluation quantitative de 80 patients) fondé sur des échelles et des tests, (2) une analyse qualitative (évaluation qualitative) fondée sur des entretiens semi-directifs de malades et de proches-aidants (étape 2 ; 40 couples patient/proche-aidant) et, (3) l'élaboration, sur la base des données recueillies aux étapes 1 et 2, de modules d'échanges d'expériences destinés aux familles et professionnels de la prise en charge, ainsi que des modules d'éducation et de « counseling » plus spécifiquement destinés aux aidants familiaux.

L'évaluation quantitative reposait :

1. Sur les outils utilisés dans le Centre, dans le cadre de sa participation au Réseau EHDN (European Huntington Disease Network) pour le suivi de Cohorte Registry 3 qui vise à mieux connaître la maladie et proposer des protocoles de prise en charge des malades. Ces outils sont :
 - L'Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS, 1996) qui évalue les facultés dans les domaines moteur (UHDRS motrice), cognitif [version étendue : Stroop (inhibition cognitive), Symbol Digit Modality Test (habiletés visuo-motrice et mémoire de travail), Fluence Littérale et Catégorielle (flexibilité cognitive spontanée), Trail Making Test (habiletés visuo-spatiales et flexibilité), Hopkins Verbal Learning Test (mémoire épisodique), Mattis Dementia Rating Scale

(efficience cognitive globale)], fonctionnel (Echelle d'Évaluation Fonctionnelle, Echelle d'Indépendance) et comportemental (UHDRS comportementale),

- Une échelle évaluant la dépression et l'anxiété (Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS),
- Une échelle évaluant l'irritabilité (Snaith Irritability Scale, SIS),
- Une échelle mesurant le risque suicidaire (Columbia Suicide Severity Rating Scale, CSSR-S)
- Une échelle de Qualité de Vie (Short Form-36, SF-36),
- Une mesure de l'impact socio-économique de la MH [Client Socio-Demographic and Service Receipt Inventory Revised (CSSRI-R) et Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Specific Health Problem (WPAI-SHP)],

1. Sur des épreuves neuropsychologiques supplémentaires permettant d'évaluer des aptitudes sociocognitives à la base des conduites sociales (voir notamment Allain et al., 2011; 2012):
 - L'empathie. Elle était mesurée au travers de l'Interpersonal Reactivity Index (IRI, Davis, 1980) et de la Balanced Emotional Empathy Scale (BEES, Mehrabian and Epstein, 1972). Ces deux questionnaires proposent des mesures subjectives du ressenti au moment où le patient est confronté à une situation sociale.
 - La perception des émotions. Elle était mesurée à l'aide d'une adaptation française du test d'Eckman (E-60-FT; Young et al., 2002) et du Awareness of Social Inference Test (TASIT; McDonald et al., 2002). Le sujet est ici respectivement confronté à des photographies (émotions statiques) et des courts films (émotions naturelles) où des acteurs jouent des émotions basiques (peur, colère, joie, etc.) et le sujet ici doit reconnaître ces émotions.
 - La compréhension des états mentaux d'autrui était évalué avec une tâche de fausses croyances (TOM-15; Desgranges et al., 2012) et une version française du Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC; Dziobek et al., 2006) confrontant le sujet à un court film dans lequel 4 personnages interagissent. Le film est très régulièrement interrompu pour qu'il réponde ç des questions portant sur les états mentaux affectifs et cognitifs des acteurs.
2. Sur le questionnaire PBA-HD (Problem Behaviors Assessment for Huntington's disease ; Craufurd et al., 2001), connu pour sa sensibilité aux troubles comportementaux dans la MH (Thompson et al., 2012). Le PBA-HD repose sur un entretien structuré avec le proche-aidant (voir plus haut) permettant de repérer les difficultés les plus caractéristiques d'un trouble du comportement dans la MH dans 14 domaines : (1) Réduction des activités, (2) Manque de persévérance, (3) Eroussement affectif, (4) Négligence personnelle, (4) Altération de la qualité du travail, (5) Manque d'initiative, (6) Impulsivité-Altération du jugement, (7) Irritabilité, (8) Débordements verbaux, (9) Menace-agressivité, (10) Rigidité-Manque de coopération, (10) Préoccupations excessives, (11) Humeur triste, (12) Pessimisme-Faible estime de soi, (13) Anxiété, (14) Idées suicidaires. Le proche-aidant doit indiquer, pour chaque comportement déviant : (1) la sévérité (échelle en 4 points allant de 0 à 4) et (2) la fréquence (échelle allant de 0 à 4 points). Un score PHA-HD est calculé pour chaque sous-échelle comportementale en multipliant le score de sévérité par le score de fréquence. Deux questionnaires dysexécutifs moins spécifiques (l'Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental et de DysEXécutive questionnaire) permettaient de compléter cette étude des troubles du comportement.
3. Sur un auto-questionnaire relatif à la participation sociale réelle et subjectivement appréhendée de ces patients. Nous utiliserons la Mesure des HABitudes de VIE (MHAVIE, version courte en 16 items, Fougeyrollas et al, 1997) qui est conceptuellement basée sur le modèle du PPH (Fougeyrollas et al., 1998a, 1998b, 1999). La MHAVIE permet de documenter le niveau de réalisation des habitudes de vie, lesquelles se définissent comme les activités courantes ou les rôles sociaux valorisés par la personne elle-même ou son contexte socioculturel selon ses caractéristiques (âge, sexe, identité socioculturelle, etc.) (Fougeyrollas et al., 1998a, 1998b, 1999). Elles comprennent les activités qui sont réalisées sur une base quotidienne (se mettre au lit ou sortir du lit, prendre un repas, etc.) ainsi que d'autres réalisées à des fréquences variées (faire des courses dans les magasins, planifier son budget ou assurer l'éducation des enfants, etc.).
4. Sur un questionnaire de qualité de vie à destination du proche-aidant (Huntington's disease Quality of Life, HDQoL) et un questionnaire de l'aidant destiné à apprécier la charge matérielle et affective reposant sur les proches-aidants.

L'évaluation qualitative

Les variables qualitatives recueillies étaient ensuite basées sur 40 entretiens semi-directifs de «couples» patient MH-proche-aidant, sélectionnés à partir de la phase quantitative de l'étude.

Elle prévoyait une analyse de contenu thématique (méthode par catégorisation de mots et thèmes récurrents) réalisée, *a posteriori*, portant sur la fréquence des troubles (d'autres types de troubles éventuels, non testés dans le 1^{ère} partie de l'étude, seront renseignés), leur évolutivité, le retentissement de ces troubles dans la

vie quotidienne, la limitation éventuelle de la participation sociale, les attitudes des proches-aidants aggravant ou diminuant les troubles, les adaptations éventuellement mises en place par ces derniers. Cette analyse de contenu.

Il s'agissait là d'approfondir les données précédemment obtenues (phase 1, quantitative), en particulier en ce qui concerne le retentissement psycho-social des troubles, et d'objectiver le développement d'une expertise d'usage chez les proches-aidants. Elle visait la mise à jour des attitudes, savoirs (faire/être) et représentations des proches-aidants, déployés au fil de l'expérience de la maladie, notamment en tant qu'ils se révèlent favorables à l'adaptation du patient, au maintien de sa qualité de vie et de sa participation sociale.

Modules d'échanges d'expériences et de « counseling »

Les résultats de cette étude qualitative (couplés à ceux de la phase quantitative) visaient à être repris et opérationnalisés dans la perspective de développer des modules d'échange d'expérience destinés aux familles et professionnels de la prise en charge, ainsi que des modules d'éducation et de « counseling » plus spécifiquement destinés aux aidants familiaux.

Budget

Merci de compléter le document Excel transmis

Résultats :

- **Etapes-clés réalisées,**
- **Résultats obtenus.**

Le projet a été retenu par la Fondation Maladie Rare pour financement à l'été 2013. La convention de subvention de recherche Fondation Maladies Rares – Université d'Angers a été signée le 15 janvier 2014 pour une durée de 2 ans. L'avis favorable du Comité de Protection des Personnes a été obtenu à l'automne 2014, permettant le recrutement d'un ingénieur de recherche (du 1/10/2014 au 31/12/2015 dans un premier temps, le versement des fonds se faisant en 2 tranches : 48 000 euros à la signature de la convention et 50 000 à réception/validation du rapport de mi-parcours) et le démarrage du programme de recherche en Octobre 2014 selon le calendrier prévisionnel suivant :

1. Etape 1 (Octobre 2014 à février 2016) : Analyse fine de la littérature (mois 1 et 2), construction du dossier de recueil des données quantitatives (mois 1 et 2), définition des échantillons de participants (mois 1 et 2), recueil de données cliniques quantitatives via des échelles, tests et questionnaires auprès de 60 à 80 couples patients/proches (mois 2 à 11);
2. Etape 2 (Novembre 2015 à avril 2016) : recueil de données qualitatives via des entretiens patients/proches-aidants (40 binômes) ;
3. Etape 3 (Avril 2016 à septembre 2016) : développement et mise en place de modules d'échange d'expérience entre les proches-aidants et les professionnels de soins et valorisation des résultats de l'étude.

L'analyse fine de la littérature, la construction du dossier de recueil des données quantitatives et la définition des échantillons de participants ont été effectuées durant les 2 premiers mois de l'étude (Octobre et novembre 2014). L'analyse de la littérature a permis 3 communications orales et à un article en cours de révision (voir la rubrique publications, communication ci-dessous).

L'étude quantitative a débuté en novembre 2014, après la présélection de 50 couples patients-proches. Nous n'avons malheureusement pu réaliser que 5 inclusions avec protocole neuropsychologique complet entre novembre 2014 et novembre 2015, un tiers des patients étant trop déficitaires pour passer l'ensemble des tests cognitifs et de cognition sociale, un autre tiers des patients étant venu sans accompagnant fiable. Le dernier tiers regroupe des patients ayant refusé de participer à l'étude (longueur du protocole, fatigabilité, etc.).

En regard de ces difficultés d'inclusion, nous avons, lors d'une réunion de suivi de l'étude (organisée avec les membres de l'équipe en octobre 2015), souhaité pouvoir étendre les critères de recrutement à des patients plus déficitaires en termes d'autonomie fonctionnelle (CFT \geq 3) et réduire le nombre de couples patients/proches inclus à 25 à 30.

Nous avons aussi souhaité reporter la réalisation des étapes du calendrier de l'étude en (1) allongeant la période des inclusions de la phase quantitative de 5 mois, (2) en décalant le début de la phase qualitative des entretiens de couples à mars 2016 et (3) en reportant la mise en place des modules d'échanges d'expérience destinés aux familles et aux professionnels et des modules d'éducation et de counseling destinés aux aidants familiaux à septembre 2016.

Nous avons aussi prévu, lors de cette réunion, des rencontres à domicile pour faciliter le recrutement et la participation des couples patients/proches. Nous avons encore envisagé qu'une interne en médecine, lauréate d'une bourse de recherche médicale, vienne, à partir de février 2016, nous appuyer pour la finalisation de la phase 1 du projet.

Ces propositions ont été intégrées à notre rapport intermédiaire remis fin novembre 2015 à la Fondation Maladie Rare. Nous avons choisi d'attendre un retour du conseil scientifique de la Fondation Maladie Rare sur ces propositions avant d'envisager le renouvellement de contrat de notre ingénieur de recherche (à compter du 1/01/2016). En d'autres termes, nous avons suspendu l'étude fin décembre 2015 dans l'attente d'un retour de la Fondation Maladie Rare. Nous avons apporté quelques précisions dans notre rapport intermédiaire à la demande du Comité Scientifique de la Fondation (rapport corrigé du 8 février 2016).

Nous avons déposé un nouveau dossier au CPP du CHU d'Angers en espérant un redémarrage de l'étude. Nos demandes de modifications et de report de calendrier ont été acceptées par le CPP du CHU d'Angers (mars 2016).

Néanmoins, les experts de la Fondation Maladie Rare ont estimé, sur des critères tout à fait recevables, que le projet modifié différait du projet Lauréat de la Fondation Maladie Rare sur plusieurs points (type et nombre de patients inclus et durée du projet). Ces experts ont refusé le report du projet et sa poursuite (courrier du 23 juin 2016). L'étude, interrompue en décembre 2015, n'a donc pas été reprise.

Comme indiqué plus haut, 5 patients seulement ont eu le protocole dans son intégralité. Nous donnons là les éléments les plus importants de leur évaluation ainsi que les résultats de 2 études partielles réalisées avec 15 et 11 patients comparés à des données contrôles extraites d'une base du laboratoire.

Le groupe des patients avec MH ayant été soumis à l'ensemble du protocole comprend 1 femme et 4 hommes, âgés de 51 à 62 ans (moyenne = 60 +/- 3,2). La durée d'évolution de la maladie se situe entre 8 et 20 ans ($m = 14 \pm 2,02$). Selon l'UHDRS, ces patients ont une autonomie fonctionnelle diminuée (CFT comprise entre 3 et 7 ; $m = 5,0 \pm 0,41$; score moyen de dépendance = 69 +/- 6,89), ce qui apparaît aussi à la MAHAVIE où la réalisation des habitudes de vie paraît altérée. A l'UHDRS, le score moteur moyen se situe à 51 +/- 4,73. Selon les normes de Henley et al. (2008), les patients HD sont à un stade avancé de la maladie. Le score moyen à la MDRS (Mattis of demence Rating Scale) est à 116 +/- 4,24, montrant des déficiences cognitives significatives.

A la HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), le score de dépression des patients se situe entre 10 et 30 ($m = 15,8 \pm 5,62$), ce qui indique qu'ils présentent un comportement anxio-dépressif. Il paraissent également irritables (score moyen : 8,5 +/- 3,2).

La qualité de vie des patients paraît altérée à la SF 36 dans les registres physiques, émotionnels et mentaux. Les difficultés physiques, en particulier la douleur physique, apparaissent au premier plan chez tous les patients.

Les patients avec MH ont des difficultés de cognition sociale dans le paradigme des fausses croyances, en particulier pour les items de second ordre. Leur aptitude à percevoir les émotions est altérée, qu'ils soient soumis à des photographies ou des films. Les émotions positives sont mieux reconnues que les émotions négatives.

Dans la première étude partielle, nous avons étudié, chez un groupe de patients atteints de MH symptomatique, les relations entre troubles comportementaux, dysfonctionnements exécutifs et déficits du traitement des expressions faciales émotionnelles. Quinze patients avec MH symptomatique ont été vus. Le groupe comprenait 5 femmes et 10 hommes, âgés en moyenne de 43,8 +/- 9,5 ans. Le niveau d'éducation moyen était de 10,8 +/- 2,1 années d'étude après le certificat d'étude primaire. Le diagnostic de MH symptomatique reposait sur les critères suivants : (1) une UHDRS [Unified Huntington's Disease Rating Scale] motrice > 5 ; (2) une expansion de CAG > 37 répétitions dans le gène de la huntingtin. La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 3,2 +/- 2,5 ans. Les scores moyens aux échelles ADL (Activity of Daily Living) et TFC (Total Functional Capacity) de l'UHDRS étaient respectivement de 25,3 +/- 2,3 et 8,8 +/- 2,6, témoignant d'une atteinte fonctionnelle modérée. Le score moyen à l'UHDRS motrice était de 33,8 +/- 18,3. Au MMSE [Mini-Mental-State Examination], le score moyen était de 26,1 +/- 1,9. Il était de 131,5 +/- 5,1 à l'échelle de démence de Mattis, montrant des troubles cognitifs modérés. Aucun sujet contrôle (6 femmes et 9 hommes; âge moyen : 42,1 +/- 10,1; niveau d'éducation moyen : 10,7 +/- 1,8 années d'étude) ne présentait d'antécédent neurologique ou psychiatrique. Les 2 groupes étaient appariés par l'âge et le niveau scolaire. Les anomalies comportementales ont été recherchées à l'aide de l'ISDC (Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental, un équivalent de la PBA-HD), qui tente de répondre aux critères de syndrome

dysexécutif comportemental en évaluant 12 axes : la réduction des activités, les troubles d'anticipation-organisation-initiation, le désintérêt, l'euphorie-jovialité, l'irritabilité-agressivité, l'hyperactivité-distractibilité-impulsivité, les persévérations-stéréotypies, la dépendance environnementale, l'anosognosie-anosodiaphorie, les confabulations, les troubles des conduites sociales et les troubles des conduites sexuelles-sphinctériennes-alimentaires. Cet inventaire repose sur un entretien structuré, effectué avec un informant fiable. Le fonctionnement exécutif cognitif a été évalué à l'aide des épreuves suivantes : le Modified Card Sorting Test, le Trail Making test, le test de Stroop, le test modifié des 6 éléments, le test de Brixton, la double tâche de Baddeley et la fluence verbale. Deux tâches de perception d'expressions faciales émotionnelles ont été proposées aux patients MH. Elles utilisaient les séries de photographies proposées par Ekman et Friesen [49], montrant des visages d'acteurs mimant 6 émotions basiques (joie, surprise, tristesse, dégoût, colère et peur). La première tâche était une tâche d'identification des expressions faciales émotionnelles dans laquelle 60 photographies de visages étaient présentées une à une aux patients MH. Ils devaient désigner le nom de l'émotion faciale de base exprimée sur chaque photographie sur une liste reprenant les noms des 6 émotions de base mimées (situation de labellisation en choix forcé avec 10 items par émotion). La seconde était une tâche de catégorisation dans laquelle 60 séries associant 6 photographies mettant en scène un même acteur exprimant les 6 émotions de base et une photographie cible mettant en scène un acteur différent exprimant l'une des 6 émotions de base étaient placées face aux sujets. Ils devaient appairer la photographie cible avec celle des 6 exprimant la même émotion (tâche d'appariement en choix forcé avec 10 items par émotion). Les performances des patients ont été comparées à des données contrôles disponibles dans le Centre Maladie Rare. Les résultats ont montré, qu'à l'ISDC, comparés aux proches des contrôles, les proches des patients avec MH rapportaient significativement plus de troubles comportementaux pour 8 des 12 axes étudiés (Fréquence x Sévérité) : Réduction des activités, Troubles d'anticipation-organisation-initiation, Désintérêt, Irritabilité-agressivité, Persévération-stéréotypie, Anosognosie-anosodiaphorie, Troubles des conduites sociales, Troubles des conduites sexuelles-sphinctériennes-alimentaires. Les patients MH ont obtenu des scores significativement inférieurs à ceux des contrôles aux 7 tâches exécutives cognitives. Les patients avec MH étaient significativement moins performants que les contrôles pour identifier/catégoriser les visages mimant la tristesse, le dégoût, la colère et la peur. Les troubles du comportement relevés à l'ISDC corrélaient peu avec les déficits aux tests exécutifs chez les patients MH ($p < .05$ pour seulement 5 coefficients de corrélation). En revanche, ils corrélaient davantage avec les troubles de l'identification et de la catégorisation des EFE ($p < .05$ pour 15 coefficients de corrélation).

Dans la deuxième étude, nous avons examiné les relations entre perturbations comportementales et déficits de Théorie de l'Esprit dans la MH symptomatique. Vingt-deux autres sujets se répartissant en 2 groupes ont été comparés : 11 patients avec MH symptomatique et 11 sujets contrôles sains extraits de nos bases de données. Les patients avec MH symptomatique (6 hommes et 5 femmes) étaient âgés de 41,5 +/- 8,3 ans et avait été scolarisé en moyenne 11,1 +/- 2,4 ans. Le diagnostic de MH symptomatique reposait sur les mêmes critères que dans le travail précédent. La MH évoluait depuis 4,2 +/- 1,8 ans, avec des scores moyens aux échelles ADL et TFC de l'UHDRS de 26,1 +/- 2,5 et 9,9 +/- 1,7, respectivement. L'atteinte fonctionnelle était là aussi modérée. Le score moyen à l'UHDRS motrice était de 28,1 +/- 17,9 et le score moyen au MMSE était de 25.7 +/- 1,7, montrant là aussi des troubles cognitifs modérés. Les sujets contrôles (6 femmes et 5 hommes; âge moyen : 41,8 +/- 9,8; niveau d'éducation moyen : 11,7 +/- 1,7 années d'étude) ne présentaient pas d'antécédent neurologique ou psychiatrique et étaient appariés par l'âge et le niveau scolaire. Le comportement a été évalué par l'administration d'un questionnaire dysexécutif (questionnaire DEX) emprunté à la batterie BADS [Behavioural Assessment of the D recherche des difficultés exécutives dans la vie quotidienne au travers de 20 questions. L'outil comporte 2 versions, l'une est remplie par le patient (DEX patient) et l'autre par un proche (DEX proche) du patient au quotidien. Les questions couvrent 4 registres de changement : émotionnel (exemple de question portant sur le registre émotionnel : « J'ai du mal à exprimer mes émotions » dans la version DEX patient et « Il/elle a du mal à exprimer ses émotions » dans la version DEX proche), motivationnel (« Je peux avoir envie de faire quelque chose à un moment donné et cela peut ne plus m'intéresser dans la minute qui suit »), comportemental (« J'agis sans réfléchir en faisant la première chose qui me vient à l'esprit ») et cognitif (« Je trouve difficile de fixer mon attention sur quelque chose et je suis facilement distrait »). La confrontation du DEX patient et du DEX proche permet d'apprécier la conscience des troubles dysexécutifs. La Théorie de l'Esprit a été évaluée grâce à une adaptation francophone [53] du test de Yoni. [54]. Il s'agit, pour le sujet, d'inférer l'état mental d'un personnage avec, pour indice, son expression faciale, la direction de son regard et une phrase à compléter. Cette tâche combine une mesure de la ToM cognitive et affective de premier et de second ordre et inclut une condition contrôle. Les résultats ont montré que les patients avec MH présentaient significativement plus de problèmes dysexécutifs au quotidien (hétéro-évaluation) que leurs contrôles. Les écarts étaient significatifs pour les 4 registres appréhendés par le DEX. Les patients avec MH symptomatique étaient également significativement moins performants que les contrôles à la tâche de Yoni, pour les conditions Théorie de l'Esprit cognitive et affective de second ordre. Enfin, nous avons relevé des corrélations significatives entre ces déficits cognitifs et affectifs de second ordre en Théorie de l'Esprit et la plainte par les tiers au questionnaire dysexécutif (score global).

Discussion :

- Objectifs atteints,
- Ecart observés,
- Intérêt social,
- Suite envisagée.

Les principaux objectifs de l'étude n'ont pas pu être atteints. Seule la première étape de l'étude a pu être initiée en raison de difficultés d'inclusion. Nous n'avons pu collecter et analyser que quelques données partielles. Ces données confirment que les patients avec MH présentent des difficultés de cognition sociale et des troubles du comportement qui paraissent entretenir des relations. Ces relations sont à étudier plus en avant avec de plus grands effectifs de patients à la recherche d'éventuels liens de causalité. Ce type de travail serait d'un intérêt social, susceptible de dégager d'autres pistes pour développer des approches thérapeutiques non médicamenteuses des troubles du comportement s'associant à la maladie de Huntington.

Exploitation :

- Communications,
- Publications,
- Valorisation,
- Actions de santé publique.

Toutes les publications et communications issues de la Recherche doivent obligatoirement faire référence au soutien de la Fondation maladies rares et de ses partenaires (CNSA et DGS)

Le travail d'analyse de la littérature et les premières données recueillies ont fait l'objet de 3 communications orales. Une publication est en révision pour la Revue de Neuropsychologie.

Communications

1. **Allain, P.** (2015). Evaluation de la cognition sociale dans la maladie de Huntington. *Séminaire Jean-Louis Signoret*, Caen, 24-26 mars.
2. **Allain, P.** (2015). Evaluation d'un trouble de la cognition sociale. *Journée de la Société de Neurologie de Langue Française*, Marseille, 31 mars.
3. **Allain, P.** (2015). La cognition sociale : aspects théoriques et évaluation. Colloque cognition sociale et pathologies, Université et CHU d'Amiens, 6 février.

Article

Allain P, Guillou M, Caillaud M, Adjeroud N, Verny C. Troubles du comportement dans la Maladie de Huntington : Un déficit de cognition sociale ? *Revue de Neuropsychologie, Neurosciences Cognitives et Cliniques (en révision)*.

Bibliographie

- Allain, P., Aubin, G., & Le Gall, D. (Eds.) (2012). *Cognition sociale et neuropsychologie*. Marseille: Solal Editeur.
- Allain, P., Havet-Thomassin, V., Verny, C., Gohier, B., Lancelot, C., Besnard, J., et al. (2011). Evidence for deficits on different aspects of Theory of Mind in Huntington's Disease. *Neuropsychology*, 25, 6, 741-751.
- Allain, P., Verny, C., Aubin, G., Bonneau, D., Dubas, F., & Le Gall, D. (2004). Arrangement de scripts dans la maladie de Huntington. *Revue Neurologique*, 160, 434-440.
- Allain, P., Verny, C., Aubin, G., Pinon, K., Bonneau, D., Dubas, F., et al. (2005). Arithmetic word problem solving in Huntington's disease. *Brain and Cognition*, 57, 1-3.
- Bora, E., Velakoulis, D., & Walterfang, M. (2016). Social cognition in Huntington's disease: A meta-analysis. *Behavioral Brain Research*, 297, 131-140.
- Craufurd, D., & Snowden, J. (2002). Neuropsychological and neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. In G. Bates, P. Harper & L. Jones (Eds). *Huntington's disease* (pp. 62-94). Oxford: Oxford University Press.
- Craufurd, D., Thompson, J., & Snowden, J.S. (2001). Behavioural changes in Huntington's disease: The problem behaviours assessment. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 14, 219-226.
- Davis, M.A. (1980). A multidimensional approach to individual differences in empathy. *JSAS Catalog Selected Documents in Psychology*, 10, 85.
- De Diego Balaguer, R., & Bachoud-Levi, A.C. (2006). Aspects cliniques et neuropsychologiques de la maladie de Huntington. In C. Belin, A.M. Ergis & O. Moreaud Eds. *Actualités sur les démences : Aspects cliniques et neuropsychologiques* (pp. 381-412). Marseille: Solal.
- Desgranges, B., Laisney, M., Bon, L., Duval, C., Mondou, A., et al. (2012). TOM-15 : Une épreuve de fausses croyances pour évaluer la théorie de l'esprit cognitive. *Revue de neuropsychologie*, 4, 3, 216-220.
- Dziobek, I., Fleck, S., Kalbe, E., Rogers, K., Hassenstab, J., Brand, M., et al. (2006). Introducing MASC: A movie for the assessment of social cognition. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36, 623-636.

- Fougeyrollas, P., Noreau, L., Bergeron, H., Cloutier, R., Dion, S-A., & St-Michel, G. (1998a). Social consequences of long term impairments and disabilities : Conceptuel approach and assessment of handicap. *International Journal of Rehabilitation Research*, 21, 127-141.
- Fougeyrollas, P., Cloutier, R., Bergeron, H., Côté, J., & St-Michel, G. (1998b). Classification québécoise du Processus de production du handicap. *Réseau international sur le processus de production du handicap*. 1998b.
- Fougeyrollas, P., Noreau, L., Bergeron, H., Cloutier, R., Dion, S-A., & St-Michel, G. (1999). Conséquences sociales des déficiences et incapacités persistantes et significatives : Approche conceptuelle et évaluation des situations de handicap. *Handicap, Revue des sciences humaines et sociales*, 84, 61-78.
- Hamilton, J.M., Salmon, D.P., Corey-Bloom, J., Gamst, A., Paulsen, J.S., Jerkins, S. et al. (2003). Behavioural abnormalities contribute to functional decline in Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74, 120-122.
- Henley, S.M., Novak, M.J., Frost, C., Kinga, J., Tabrizid, S.J., & Warrenf, J.D. (2012). Emotion recognition in Huntington's disease: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 36, 237-253.
- Ho, A.K., Gilbert, A.S., Mason, S.L., Goodman, A.O., & Barker, R.A. (2009). Health-related quality of life in Huntington's disease: Which factors matter most? *Movement Disorders*, 24, 574-578.
- Huntington, G. (1872). On chorea. *Medical and Surgical Reporter*, 26, 317-321.
- McDonald, S., Flanagan, S., & Rollins, J. (2002). *The awareness of social inference test*. Bury St Edmonds, UK: Thames Valley Test Company.
- Mehrabian, A., & Epstein, N. (1972). A measure of emotional empathy. *Journal of Personality*, 40, 525-543.
- Nance, M.A. (1998). Huntington disease: Clinical, genetic, and social aspects. *Journal of Geriatrics, Psychiatry and Neurology*, 11, 2, 61-70.
- Poletti M, Enrici I, & Adenzato M. Cognitive and affective Theory of Mind in neurodegenerative diseases: Neuropsychological, neuroanatomical and neurochemical levels. *Neurosc Biobehav Rev* 2012; 36 : 2147-164.
- Snowden, J.S., Gibbons, Z.C., Blackshaw, A., Doubleday, E., Thompson, J., Craufurd, D., et al. (2003). Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 41, 688-701.
- Stout, J.C., Paulsen, J.S., Queller, S., Solomon, A.C., Whitlock, K.B., Campbell, J.C., et al. (2011). Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*, 25, 1-14.
- The Huntington's Disease Collaborative Research Group (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*, 72, 6, 971-983.
- Thompson, J.C., Harris, J., Sollom, A.C., Stopford, C.L., Howard, E., Snowden, J.S. et al., (2012). Longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Huntington's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 24, 1, 53-60.
- Van Duijn, E., Kingma, E.M., & van der Mast, R.C. (2007). Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 19, 441-448.
- Waltkins, L.H.A., Rogers, R.D., Lawrence, A.D., Sahakian, B.J., Rosser, A.E., & Robbins, T.W. (2000). Impaired planning but intact decision making in early Huntington's disease: Implication for specific fronto-striatal pathology. *Neuropsychologia*, 38, 1112-1125.
- Young, A., Perrett, D., Calder, A., Sprengelmeyer, R., & Ekman, P. (2002). *Facial expressions of emotion stimuli and tests (FEEST)*. Bury St Edmonds, UK: Thames Valley Test Company.

ÉTAT FINANCIER FINAL

Date : 01/09/2016

Troubles comportementaux dans la malade de Huntington
 Titre du projet : Analyse et valorisation de l'expertise d'usage des proches et des patients

Convention N° : U20130601	15/01/2014	au	31/08/2016
Nom porteur : Alain Philippe			
Type d'organisme : Etablissement d'enseignement supérieur			
Nom organisme gestionnaire : Université d'Angers			
Durée du projet : 24 mois			
Date de remise du rapport : 23/09/2016			
Montant versé (€) : 48 000 €			
Période justifiée (j/m/a) :			

Catégorie de dépenses	Montant des dépenses en €
Personnel	40 938,58 €
Equipements	0,00 €
Fonctionnement	1 757,46 €
Missions	0,00 €
Prestations de service	7 584,00 €
Total des dépenses	50 280,04 €

Signature originale :

pkc

Janic DIRIDOLLOU
 Agent comptable de l'Université d'Angers

UNIVERSITÉ D'ANGERS
 B.P. 3532 - 41 Tur de Rennes
 49035 ANGERS CEDEX 01
 Tél 02 41 36 23 23

Cachet de l'établissement gestionnaire

ÉTAT DES DÉPENSES DE PERSONNEL

Les étudiants de licence et master et les personnels administratifs ne sont pas admis au financement.
 Les personnels permanents peuvent être financés dans la limite de 30% de l'aide demandée.

Personne recrutée		Niveau de qualification	Quotité de temps travaillé	Coût total (€)
Nom Prénom				
ADJEROUD Nadja	allocataire doctorant	100%	40 938,58 €	
TOTAL				40 938,58 €

DÉPENSES DE PERSONNEL PRÉVISIONNELLES

Niveau de qualification	Coût (€)
Equ.1 : IE	66960
Equ.25 : ARC	8496
TOTAL	75 456,00 €

ÉTAT DES DÉPENSES D'ÉQUIPEMENT

Est considéré comme équipement tout matériel d'une valeur unitaire supérieure à 1600€ HT. Aucun achat de mobilier n'est admis.

DÉPENSES D'ÉQUIPEMENT PRÉVISIONNELLES

Nom du fournisseur	Description	Référence facture	Date d'achat (j/m/a)	Montant (€)
TOTAL				0,00 €

Description	Coût (€)
Equ.1 : ordinateur + licence stat	2000
TOTAL	2 000,00 €

Nom du fournisseur	Description	Référence facture	Date d'achat (j/m/a)	Montant (€)
RIPPH	Achat de formulaires du test MHAVIE	ref facture octobre 2014 02421	29/10/2014	58,71 €
RIPPH	Achat de formulaires du test MHAVIE	2631323	29/01/2015	257,73 €
Hewlett Packard	ordinateur portable		01/06/2015	1 441,02 €
TOTAL				1 757,46 €

DÉPENSES DE FONCTIONNEMENT PRÉVISIONNELLES

Description	Coût (€)
Equ.1 : 2 dictaphones	300
Equ.2 : Bureautique et cahiers d'obs	5000
Equ.3 : documentation	3000
Equ.3 : secrétariat	2000
TOTAL	10 300,00 €

ÉTAT DES FRAIS DE MISSION

Frais de transport et d'hébergement.			
Destinataire	Nature et utilité pour la réalisation du projet	Date de la mission (j/m/a)	Montant (€)
TOTAL			0,00 €

FRAIS DE MISSION PRÉVISIONNELS

Description	Coût (€)
Equ. 1 : colloques internationaux	4000
TOTAL	4 000,00 €

ÉTAT DES FRAIS DE PRESTATION DE SERVICE

Un sous-traitant est un tiers qui a conclu un accord avec l'organisme gestionnaire, en vue d'exécuter une partie des travaux liés au projet.
La sous-traitance ne doit porter que sur l'exécution d'une partie limitée du projet.
Les devis doivent être disponibles.

Nom du prestataire	Description du service	Référence facture	Date d'achat (j/m/a)	Montant (€)
CHU d'Angers	versement des 60% prévu dans la convention	1400029	21/12/2014	7 584,00 €
TOTAL				7 584,00 €

FRAIS DE PRESTATION PRÉVISIONNELS

Description	Coût (€)
TOTAL	0,00 €