



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Double

164426

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2003

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N° 61



THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

03 JUIN 2003

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par

Olivier CHOPPE

Le 02 juin 2003

LA CHOREE-ACANTHOCYTOSE

**A propos d'un cas observé
à l'île de la Réunion.**

Examineurs de la thèse :

M. M. WEBER
M. P. LEDERLIN
M. P. JONVEAUX
M. M. DEBOUVERIE

Professeur
Professeur
Professeur
Docteur en médecine

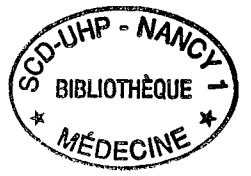
Président
Juge
Juge
Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 216501 1





THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

03 JUIN 2003

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par

Olivier CHOPPE

Le 02 juin 2003

LA CHOREE-ACANTHOCYTOSE

**A propos d'un cas observé
à l'île de la Réunion.**

Examineurs de la thèse :

M. M. WEBER
M. P. LEDERLIN
M. P. JONVEAUX
M. M. DEBOUVERIE

Professeur
Professeur
Professeur
Docteur en médecine

Président
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Roger BENICHOX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27^{ème} section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ
Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

Monsieur le Professeur M. WEBER,

Professeur de Neurologie,

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques,

*Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

*Nous avons été sensible à la confiance que vous nous avez
témoignée pour ce travail.*

*Recevez ici le témoignage de notre respect et de notre
gratitude.*

La chorée-acanthocytose.

A NOTRE MAÎTRE ETJUGE,

Monsieur le Professeur P. LEDERLIN,

Professeur d'Hématologie,

*Nous vous sommes reconnaissant d'avoir accepté de juger
notre travail.*

*Recevez ici le témoignage de notre respect et de notre
gratitude.*

La chorée-acanthocytose.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur P. JONVEAUX,

Professeur de Génétique,

*Nous vous sommes reconnaissant d'avoir accepté de juger
notre travail.*

*Recevez ici le témoignage de notre respect et de notre
gratitude.*

La chorée-acanthocytose.

A NOTRE MAÎTRE ETJUGE,

Monsieur le Docteur M. DEBOUVERIE,

Praticien hospitalier du service de Neurologie,

Nancy

Merci d'avoir accepter de juger notre travail.

Recevez ici le témoignage de notre respect et de notre gratitude.

La chorée-acanthocytose.

A Monsieur le Docteur J.-P. Serveaux,

Chef du service de Neurologie,
Saint-Denis de la Réunion,

*Nous vous remercions de nous avoir confié le sujet de cette
thèse.*

*Nous avons particulièrement apprécié votre accueil et votre
enseignement, lors de notre passage dans votre service, puis
lors de la rédaction de ce travail.*

A Monsieur le Docteur J. Demonredon, et Monsieur le Docteur J.-C. Roger,
votre travail nous a été d'une aide précieuse.

La chorée-acanthocytose.

A Cécile,

Merci pour ta présence et ton énergie.

A mes parents, pour leur soutien.

A mon frère Christophe,

Merci pour ton implication, et pour tout le reste...

A mes amis de métropole et de la Réunion.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

INTRODUCTION.....	20
I. OBSERVATION	21
A. ANTECEDENTS.	22
1. <i>Familiaux.</i>	22
2. <i>Personnels.</i>	23
B. HISTOIRE DE LA MALADIE.	23
1. <i>Examen clinique.</i>	23
a) Examen neurologique.....	23
b) Examen général.	24
2. <i>Examens complémentaires.</i>	24
a) Biologie.....	24
b) Imagerie.....	25
c) Electroencéphalogramme.....	25
C. ÉVOLUTION.	25
II. REVUE DE LA LITTÉRATURE	32
A. HISTORIQUE.....	33
B. EPIDEMIOLOGIE.....	35
1. <i>Age de survenue et durée d'évolution.</i>	35
2. <i>Fréquence et aspect géographique.</i>	36
3. <i>Sexe.</i>	36
C. HEREDITE.	37

D.	SIGNES CLINIQUES.	39
1.	<i>Manifestations neurologiques.</i>	39
a)	Les mouvements involontaires.	39
b)	La neuropathie périphérique.....	41
c)	Les crises d'épilepsie.	42
d)	Les troubles psychiatriques et comportementaux.....	42
e)	Autres.	43
2.	<i>Manifestations extra neurologiques.</i>	43
E.	EXAMENS PARA CLINIQUES.....	44
1.	<i>Biologie.</i>	44
2.	<i>Electroencéphalogramme.</i>	48
3.	<i>Imagerie.</i>	48
4.	<i>Electromyogramme.</i>	49
5.	<i>L'étude des potentiels évoqués.</i>	49
F.	ANATOMOPATHOLOGIE.	50
1.	<i>Biopsie musculaire.</i>	50
2.	<i>Biopsie de nerf périphérique.</i>	50
3.	<i>Système nerveux central.</i>	51
G.	ETIOPATHOGENIE.	57
1.	<i>Hématologie.</i>	57
a)	Rappels sur la bi-couche lipidique.	57
b)	Forme et déformabilité érythrocytaire.	61
c)	Mort physiologique des globules rouges.....	63
d)	Les acanthocytes rencontrés en dehors de la chorée-acanthocytose.	63
e)	Données actuelles sur les érythrocytes de la chorée-acanthocytose.	66
2.	<i>Les anti-corps anti Gangliosides.</i>	75
3.	<i>Hypothèse concernant les mutilations de la langue et des lèvres.</i>	75

H. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.	76
1. <i>Chorées héréditaires.</i>	76
a) La chorée de HUNTINGTON.....	76
(1) Clinique.....	77
(2) Examens paracliniques.....	78
(3) Evolution.....	79
b) Le syndrome de Bassen et Kornzweig ou abétalipoprotéinémie.....	79
(1) Clinique.....	80
(2) Para clinique.....	81
(3) Traitement.....	81
c) Le syndrome de Macleod.....	82
(1) Clinique.....	82
(a) Les mouvements involontaires.....	83
(b) Les crises d'épilepsie.....	83
(c) Les troubles psychiques.....	83
(d) Les signes extra neurologiques.....	84
(2) Para clinique.....	84
(3) Evolution et traitement.....	86
d) L'atrophie dentato rubro pallido luisienne.....	86
e) La chorée héréditaire juvénile chronique.....	87
f) La Choréo – athétose familiale paroxystique.....	87
(1) La Choréo – athétose paroxystique de Mount et Reback.....	87
(2) La choreo – athétose kinésigénique paroxystique.....	88

2.	<i>Maladies génétiques dans lesquelles la chorée est parfois présente.</i>	88
a)	Le syndrome de Lesh-Nyan.....	88
b)	La maladie de Wilson ou dégénérescence hépatolenticulaire.....	89
c)	Le syndrome de Gilles De La Tourette.....	89
d)	La maladie de Hallervorden-Spatz.....	90
e)	Le syndrome H.A.R.P.....	92
f)	L'ataxie télangiectasie.....	93
g)	Le spasme de torsion, « dystonia musculorum deformans » ou maladie d'Oppenheim.....	94
h)	La maladie de Pelizeus-Merzbacher.....	94
3.	<i>Les chorées acquises ou symptomatiques.</i>	95
a)	Infectieuses et inflammatoires.....	95
(1)	La chorée de Sydenham.....	95
(a)	Clinique.....	95
(b)	Para clinique.....	96
(c)	Evolution.....	96
(d)	Traitement.....	96
(2)	Les encéphalites.....	96
(3)	Le Lupus Erythémateux Aigu Disséminé et Le syndrome des anticorps anti-phospholipides....	97
(4)	Autres.....	97
b)	La chorée de la grossesse.....	97
c)	Les chorées d'origine toxique.....	98
d)	Les chorées d'origine médicamenteuse.....	98
e)	Métaboliques et endocriniennes.....	99
f)	Les chorées d'origine vasculaire.....	100
g)	Les chorées d'origine tumorale et traumatique.....	101
h)	La chorée sénile.....	101
4.	<i>Synthèse.</i>	101

I.	TRAITEMENT.	104
1.	<i>Médicamenteux.</i>	104
2.	<i>Chirurgical.</i>	105
III.	DISCUSSION.....	106
	CONCLUSION	113
	BIBLIOGRAPHIE.....	115

Introduction

La chorée acanthocytose amyotrophique ou neuro acanthocytose (syndrome de Levine-Critchley) est une affection héréditaire neurodégénérative rare.

Elle survient habituellement chez l'adulte jeune et se manifeste par un syndrome choréique, des dyskinésies bucco faciales, avec traumatismes des lèvres et/ou de la langue, une amyotrophie, une comitialité, des troubles du comportement, une neuropathie périphérique, une acanthocytose avec des lipoprotéines plasmatiques normales.

Nous rapportons ici l'observation d'un cas de Chorée-acanthocytose diagnostiqué en 1998 à l'Ile de la Réunion. Cette observation sera suivie d'une revue de la littérature réalisant une synthèse des données actuelles sur cette maladie, rappelant la démarche diagnostique devant un syndrome choréique, et sera accompagnée d'une discussion sur les signes cliniques et para cliniques mis en évidence dans ladite observation.

La chorée-acanthocytose.

I. OBSERVATION

Monsieur FAN. Jean-Marc est un patient créole né le 1/5/55, âgé de 43 ans lors de sa première hospitalisation.

A. ANTECEDENTS.

1. Familiaux.

Mr FAN. est un enfant unique dont le père n'est pas connu. Sa mère a eu une fille d'un père différent, décédée dans l'enfance dans des circonstances que nous n'avons pu déterminer. Elle a donné naissance à deux autres enfants d'un père différent : un garçon en bonne santé et une fille décédée à l'âge adulte, d'une étiologie que nous n'avons pu connaître.

La fratrie est aussi composée de quatre individus de sexe masculin issus d'une autre union, et l'un deux présente une affection psychiatrique ayant nécessité une hospitalisation en milieu spécialisé en 2003. Le psychiatre assurant son suivi en ambulatoire le décrit comme présentant des troubles d'allure déficitaire avec conduite d'alcoolisation. Il présente de plus un syndrome extra-pyramidal ayant débuté après l'instauration de neuroleptiques à libération prolongée.

Il n'existe pas d'autre antécédent familial selon le fils et la fille du patient, eux-mêmes en bonne santé apparente.

2. Personnels.

Habitus : Mr FAN. est analphabète.

Selon sa famille, il présente une dysarthrie ancienne, majorée depuis 1986, et aurait présenté des crises d'épilepsies dans son enfance, pour lesquelles nous n'avons pu obtenir de précisions.

Le patient n'a pas d'antécédent chirurgical, et l'interrogatoire ne retrouve pas de notion de prise préalable de médicament, notamment de neuroleptiques et d'anticonvulsivant.

B. HISTOIRE DE LA MALADIE.

Monsieur FAN. est hospitalisé au Centre Hospitalier Félix Guyon de Saint-Denis de la Réunion pour crises tonico-cloniques apparemment généralisées à deux reprises, associées à une aggravation récente de la dysarthrie.

1. Examen clinique.

a) Examen neurologique.

Mr FAN. présente une conscience normale, sans confusion ni désorientation temporo-spatiale. Les fonctions supérieures ne sont pas altérées. On retrouve la dysarthrie sans aphasie.

L'inspection note d'emblée des mouvements dystoniques de l'hémicorps droit.

L'examen clinique montre :

- Une absence de déficit sensitivomoteur.
- Une abolition des réflexes ostéo-tendineux aux quatre membres.
- Des réflexes cutanéoplantaires en flexion des deux cotés.
- L'absence de syndrome cérébelleux et vestibulaire.
- Des paires crâniennes normales.
- Des pieds creux bilatéraux.

b) Examen général.

L'état général est globalement conservé. Le patient est apyrétique. L'examen cardio-vasculaire et pulmonaire ne montre aucune anomalie. L'électrocardiogramme est normal.

Sur le plan digestif, il n'existe pas de trouble du transit. La palpation abdominale ne retrouve ni masse ni hépatosplénomégalie.

2. Examens complémentaires.

a) Biologie.

LDH élevées à 1072 UI/L (N = 240-280 UI/L).

CPK élevées à 9136 UI/L (N = 30-200 UI/L), avec une fraction MB à 259 UI/L (N=8-24).

Myoglobulinémie élevée à 1380 ng/ml (N = 10-120 ng/ml).

Cytolyse hépatique avec TGO à 318 UI/L (N = 8-24 UI/L), TGP à 185 UI/L (N = 7-41 UI/L).

L'ionogramme sanguin, les bilans rénal, lipidique, phosphocalcique, la protidémie, l'électrophorèse des protéines plasmatiques sont normaux. La numération formule sanguine est sans particularité. Le taux de prothrombine et le temps de céphaline activé sont sans anomalie. Le reste du bilan hépatique ne retrouve pas de cholestase.

b) Imagerie.

La tomodensitométrie cérébrale avec injection de produit de contraste est normale.

c) Electroencéphalogramme.

Il montre un tracé de repos micro volté rapide, ne présentant ni asymétrie ni anomalie paroxystique.

C.Évolution.

Le lendemain de son admission Mr FAN. présente une nouvelle crise tonico-clonique généralisée cédant spontanément.

Un traitement au long cours est instauré par valproate de sodium (DEPAKINE® CHRONO 500 3cp/jour), renforcé par une benzodiazépine pendant quelques semaines.

Mr FAN. quitte le service le 30/7/98 et des consultations de suivi sont programmées.

La première a lieu le 29/10/98, et de nettes **dyskinésies bucco faciales** sont constatées.

Le 20/5/99, il est noté une persistance de ces dyskinésies ainsi qu'une **majoration des mouvements dystoniques de l'hémicorps droit.**

L'examen du 24/8/99 atteste d'une **altération de l'état général** avec anorexie, asthénie, amaigrissement non chiffré. On note une **aggravation de la dysarthrie avec rupture de la phonation, une accentuation des mouvements anormaux** avec des mouvements choréiques du tronc et une posture dystonique par intermittence de l'extrémité des membres inférieurs. Il existe également une **hypotonie généralisée**, sans autre signe de syndrome cérébelleux.

Devant l'évolutivité du tableau présenté par Mr FAN., une nouvelle hospitalisation est prévue.

Elle a lieu du 25 au 27/8/99. L'examen clinique est inchangé. Une nouvelle tomodensitométrie cérébrale avec injection de produit de contraste est réalisée. Elle met en évidence un élargissement des ventricules, sans atrophie des noyaux caudés.

Une étude en biologie moléculaire à la recherche d'expansion des triplets CAG signant une maladie de HUNTINGTON est pratiquée et **s'avère négative.**

La consultation du 8/10/99 met en évidence, un réflexe naso-palpébral **inépuisable**, un **abolition du réflexe nauséeux**, une **dysmétrie** et un **syndrome dépressif**. Le **MINI MENTAL STATE** est coté à **17/23** (examen simplifié compte tenu de l'analphabétisme du sujet).

L'hospitalisation du 21/3/00 sera décisive quant au diagnostic de CHOREE-ACANTHOCYTOSE :

Sur le plan neurologique :

Les fonctions supérieures sont normales, la dysarthrie ne s'est pas majorée.

Les mouvements anormaux sont constitués de dyskinésies bucco-faciales, de mouvements choréiques du tronc et dystoniques de l'hémicorps droit. Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis.

Il existe une hypotonie généralisée, une dysmétrie, une abolition du réflexe nauséeux. L'examen de la sensibilité est normal.

Un MINI MENTAL STATE est réalisé, il est coté à 16/23.

L'analyse biologique retrouve :

- **Une présence d'acanthocytes dans le sang à un taux de 40% d'hématies.**
- **Un taux de C.P.K. élevé, déjà noté en 1998.**
- un dosage des acides organiques urinaires normal.
- Un ionogramme sanguin, un hémogramme, une fonction rénale et une uricémie normaux.
- **Un phénotypage des globules rouges avec un groupe Kell négatif, ainsi qu'une électrophorèse de l'hémoglobine normale.**
- **Un lipidogramme normal, avec en particulier un dosage de bétalipoprotéinémie à 57 % (N=47-71%), et un dosage de prébétalipoprotéinémie à 9,3 % (N=5-27%).**
- Un dosage de la vitamine E normale à 21mmol/l.

- Des dosages d'ASLO, d'Ac anti-nucléaires, d'Ac anti-DNA natif, d'Ac anti-phospholipides normaux.
- Une exploration de la fonction thyroïdienne et un dosage de la FSH sans particularité.
- Des sérologies syphilitiques et pour le VIH 1 et 2 négatives.
- Une immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques normale.
- Une ponction lombaire normale.
- Une cuprémie et une cuprurie normale.
- un dosage d'acide lactique et d'acide pyruvique normal.

L'électromyogramme est normal en dehors d'une diminution des PAS suraux, et d'un tracé « modérément simplifié » au niveau du court fléchisseur du gros orteil.

La biopsie musculaire met en évidence de « très discrètes lésions dystrophiques de certaines rares fibres musculaires sans atrophie de type neurogène actuellement installée ».

L'étude en histoenzymologie retrouve pour les activités oxydatives « une zone lacunaire centrale ou des zones polycycliques en position variable dans quelques fibres de type I ». Là encore, il n'existe pas d'atrophie neurogène.

L'électroencéphalogramme retrouve un tracé légèrement ralenti, sans anomalie paroxystique.

L'imagerie par résonance magnétique cérébrale est sans anomalie. Le fond d'œil ne montre pas de rétinite pigmentaire.

Au terme de cette hospitalisation un traitement par Halopéridol est instauré afin de lutter contre les mouvements anormaux.

Mr FAN. a ensuite été revu en ambulatoire le 19/4/00, l'examen clinique était inchangé, et le MINI MENTAL STATE coté à 13/23.

Les consultations de mai et juin 2000 confirme le syndrome dépressif ainsi qu'une accentuation des mouvement anormaux, en particulier ceux de flexion de la tête et du tronc, responsables de chutes. Le traitement est modifié : remplacement de l'Halopéridol par du thiopropérazine, instauration de paroxétine à visée anti-dépressive.

Le 27/7/00, Mr FAN. est ré-hospitalisé au décours d'une phase de « blocage » sous thiopropérazine : **aux signes cliniques déjà connus s'ajoutent des mouvements balliques du membre supérieur gauche , des trémulations du bras droit , une hypertonie plastique (signe de la roue dentée) surtout à droite.** On note également une majoration des dyskinésies bucco faciales.

Les examens para cliniques retrouvent une élévation persistante des CPK à 450 UI/L, avec une fraction MB à 30 UI/L, sans myoglobulinémie.

La réintroduction progressive de l'Halopéridol est suivie d'une diminution des mouvements balliques et des dyskinésies bucco faciales.

Nouvelle hospitalisation en mai 2001 pour exacerbation des mouvements choréiques et toux persistante dans le cadre de troubles de la déglutition :

Les mouvements anormaux régressent quelque peu après majoration des doses d'halopéridol et introduction de clonazepam.

La famille du sujet ne souhaitant plus de consultation hospitalière, le patient sera suivi pendant près de deux ans par son médecin traitant.

Nous ne l'avons revu qu'en mars 2003 :

Il avait présenté de nouveaux épisodes épileptiques pendant des périodes de rupture thérapeutique, mais restait asymptomatique avec un traitement par valproate de sodium. Il présentait une perte d'autonomie majeure et ne pouvait s'alimenter, se déplacer seul, la famille faisait état d'une incontinence urinaire et fécale selon son entourage. Le syndrome dépressif s'était majoré malgré la poursuite du traitement par paroxétine. La dysarthrie s'était aggravée et les troubles de la déglutition étaient stables.

A l'examen :

Mr FAN. ne présente pas à proprement parler de troubles du comportement.

Il est décrit par sa famille comme ayant toujours eu une légère tendance obsessionnelle et tout au plus a-t-il été noté par son entourage une tendance à la négligence, parfois des gémissements. Pendant l'examen, le patient émet quelque fois des sons involontaires à type de grognements juste avant de parler.

Les fonctions supérieures restent bien préservées et il n'existe pas de désorientation temporo-spatiale.

Les mouvements anormaux, toujours traités par halopéridol et clonazepam, consistent en un syndrome choréique du cou, du tronc, des membres supérieurs surtout à gauche, avec des accès dystoniques au niveau des extrémités des membres. Les dyskinésies bucco faciales se sont majorées et occasionnent parfois des morsures des joues. La marche est rendue impossible sans aide en raison d'une hypotonie généralisée et des mouvements choréiques du tronc, et une tendance à la chute en avant. On note un steppage modéré du côté droit.

Il existe une amyotrophie de la partie distale des membres inférieurs.

La force musculaire est conservée et il existe une limitation du regard vers le haut. Le reste de l'examen clinique est inchangé.

II. REVUE DE LA LITTERATURE

A. Historique.

En dehors des cas d'acanthocytose s'accompagnant d'abétalipoprotéinémie, Levine en 1960 décrit une forme d'acanthocytose avec manifestations neurologiques sans modifications des lipoprotéines.¹

Critchley et al.(1967) observent cinq membres d'une même famille présentant une séméiologie comparable à un syndrome de Gilles de la Tourette ou à une maladie de Huntington , ainsi qu'une de leur nièce présentant des signes cliniques évoquant une ataxie de Friedreich , accompagnée d'une acanthocytose.

Estes et al. (1967) rapportent l'existence d'une famille dont quinze personnes sur trois générations présentent différents degrés d'atteinte neurologique accompagnée d'acanthocytose pour neuf d'entre eux.

Levine et al. (1968) concluent à une participation prépondérante des neurones dans la physiopathologie plutôt qu'une atteinte des voies de transmissions.

Critchley et al. (1970) décrivent la maladie chez une patiente anglaise présentant des morsures des lèvres, des joues et de la langue.

Aminoff (1972), grâce à l'observation d'une autre famille, ajoute à la description clinique l'amyotrophie des ceintures et des muscles proximaux des membres, l'aréflexie tendineuse et la dysfonction vésicale.

Bird et al. en 1978 décrivent 3 enfants de parents consanguins, une femme et deux hommes présentant des troubles neurologiques d'installation progressive, caractérisés initialement par une chorée, et accompagnés d'acanthocytose sans modification des lipoprotéines.

¹ <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/mim/dispim?100500>

L'autopsie révèle une destruction neuronale marquée avec gliose, au niveau du putamen et du noyau caudé.

La transmission semble dans ce cas autosomique récessive, contrairement au cas de Estes (1967) et Levine (1968), autosomique dominant.

Copeland et al. (1982) analysent les érythrocytes d'un patient issu de la famille décrite par Bird et al. Celui-ci présente une acanthocytose et une atrophie des noyaux gris centraux. Ils mettent en évidence la présence anormalement élevée d'une protéine sur l'électrophorèse des érythrocytes.

Vance et al. (1987) relèvent après revue de la littérature le caractère hétérogène de la transmission et notent la prédominance du mode autosomique récessif.

Ils démontrent également l'atrophie du noyau caudé et du putamen sur des clichés d'Imagerie par Résonance Magnétique.

Chez trois patients atteints de chorée-acanthocytose, Rinne et al. (1994) mettent en évidence une baisse de la densité neuronale dans le locus niger. Bien qu'inconstante, elle peut préférentiellement concerner la partie ventrolatérale, comme dans la maladie de Parkinson.

Pour Kartsounis et al (1996), les constatations cliniques les plus pertinentes dans cette affection concernent les signes en rapport avec une atteinte du lobe frontal, et l'apparition de troubles psychiatriques, dans un tableau suggérant une démence sous corticale.

Pour Ho et al. (1996), l'acanthocytose est présente dans trois syndromes neurologiques différents : la neuro-acanthocytose, le syndrome de MacLeod, et l'abétalipoprotéïnémie. Selon eux, certains cas sévères de syndrome de MacLeod ont une expression clinique comparable à celle de la neuro-acanthocytose.

Rubio et al. (1997) réalisent l'analyse de onze familles présentant des cas de chorée-acanthocytose et mettent en évidence l'implication d'une zone de six centiMorgan sur le chromosome 9q21. Ils retrouvent une homozygotie pour cette zone dans la progéniture des mariages consanguins, ce qui laisse supposer l'implication d'un seul locus dans la maladie.

Sorrentino et al. (1999) décrivent l'apparition secondaire des acanthocytes dans l'évolution d'une chorée-acanthocytose.

Requena Caballero et al. (2000) décrivent le cas d'un individu issu d'un mariage consanguin porteur de chorée-acanthocytose sans atteinte des lipoprotéines ni stigmates du syndrome de MacLeod au niveau des hématies. L'imagerie retrouve une atrophie du noyau caudé, la biopsie musculaire une myopathie non spécifique. L'étude du génome retrouve une homozygotie pour la région 9q21.

Rampoldi et al. (2001) et Ueno et al. (2001) identifient indépendamment un nouveau gène dans la région 9q21 et mettent en évidence des mutations de ce gène chez les individus porteurs de chorée-acanthocytose. Ueno et al nomment la protéine encodée « CHOREINE ».

B. Epidémiologie.

1. Age de survenue et durée d'évolution.

La chorée-acanthocytose se caractérise, contrairement à d'autres formes de neuro - acanthocytose, par son **apparition à l'âge adulte**, (Levine et al. 1968, Critchley et al. 1968).

Elle survient le plus souvent entre 30 et 40 ans, rarement après et exceptionnellement avant.

Kuroiwa et al. en 1984, dans un article synthétisant 40 cas cliniques japonais retrouvent un âge de survenue compris entre 20 et 30 ans.

La durée d'évolution de la maladie est variable mais **le décès semble dans la plupart des cas survenir entre 8 et 18 ans après les premiers symptômes** (Ferrer et al.1990).

2. Fréquence et aspect géographique.

En 1990 on pouvait dénombrer une quarantaine de descriptions de chorée acanthocytose dans la littérature anglaise. Cette affection est particulièrement décrite au Japon puisqu'à la même époque, 51 cas y étaient mentionnés, la plupart étant cantonnés dans la partie sud du pays et issus de mariages consanguins (Oshima et al.1985).

Depuis une vingtaine de nouvelles observations ont été publiées.

En France, deux observations ont été publiées à notre connaissance, celle de Ferrer et al. en 1990 et celle de Burbaud et al. en 2002.

3. Sexe.

La chorée acanthocytose semble affecter plus souvent les hommes. Cette affirmation est étayée par l'étude de Ferrer X et al (1990) référençant les 45 cas décrits en langue anglaise depuis 1968, et qui retrouve un Sex Ratio de 3,5, et l'étude japonaise de Kuroiwa et al. (1984) qui retrouve trois fois plus d'hommes atteints.

C. Hérité.

Celle-ci est variable :

Pour Vance et al (1987), Kuroiwa et al (1984), **la transmission est surtout autosomique récessive**. Ceci est réaffirmé par l'influence favorisante de la consanguinité dans la survenue de la maladie chez certains patients japonais et par l'existence d'une famille porteuse d'acanthocytose sans syndrome neurologique dans deux générations (Sotaniemi 1983).

Levine en 1968 décrit une forme autosomique dominante, tout comme Walker et al. (2002).

Il existe des formes sporadiques (Kuroiwa et al.1984).

C'est en 1999 que Rubio et al. ont débuté la recherche du gène impliqué dans la neuro-acanthocytose en écartant les gènes responsables de la production de G alpha q et de G alpha 14.

Deux équipes différentes ont mis en évidence en 2001 le lien entre la chorée acanthocytose et un locus de 6 centimorgan sur le chromosome 9q21-q22 :

Rampoldi et al. ont analysé onze familles différentes et ont isolé un gène de 11262 paires de bases, organisé en plus de 73 exons, présentant 16 points de mutations différents, et Ueno et al, en étudiant 3 familles japonaises ont mis en évidence une seule délétion de 260 paires de bases dans ce même gène.

Ce gène est de transmission autosomique récessive. Les patients atteints dans toutes les familles analysées par Rampoldi étaient homozygote pour la mutation ou présentaient 2 allèles mutés mais chacun porteur d'une mutation différente. Dans l'étude de Ueno, il existe une homozygotie des patients atteints et une hétérozygotie des porteurs obligatoires.

Ils ont également analysé la protéine encodée :

Protéine de structure, elle a été nommée « Choréine » par Ueno et al. Rampoldi et son équipe ont retrouvé deux variantes de celle-ci, de 3095 ou 3174 acides aminés, au mode d'expression ubiquitaire, avec des niveaux d'expression plus élevés dans le cerveau, le cœur, le muscle squelettique, le rein. Pour Ueno et al, cette protéine est également ubiquitaire, et le taux d'expression est identique dans toutes les aires cérébrales.

La choréine présente une forte conservation des extrémités N et C terminales comparées aux protéines homologues (*Caenorhabditis elegans*, *Drosophila*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces*), laissant supposer des fonctions biologiques importantes de ces deux régions.

Il est à noter que des modifications de deux homologues modifient les propriétés membranaires en agissant sur les protéines membranaires.

Après analyse de la Choréine, Eltermann et al. (2001) suggèrent l'hypothèse d'un **rôle de celle-ci dans le tri de protéines membranaires**, expliquant ainsi la morphologie des acanthocytes. Selon le même auteur la choréine serait impliquée dans un nouveau processus de dégénération ou de lyse cellulaire.

D. Signes cliniques.

1. Manifestations neurologiques.

a) Les mouvements involontaires.

Ils dominent le tableau clinique, débutent et prédominent au niveau de l'extrémité céphalique (Sakai et al. 1981). Ce sont les symptômes initiaux de la maladie dans 58% des cas pour Kuroiwa et al. (1984).

Il peuvent se décrire comme un syndrome choréique touchant la région bucco-linguale, pouvant gêner la parole et la déglutition .Ceci expliquerait les mutilations de la bouche, de la langue et des lèvres (Critchley et al.1970, Sotaniemi, 1983), qui sont absentes du tableau clinique de la chorée de Huntington (Shibasaki et al.1982).

Ces mouvements anormaux peuvent apparaître également sous forme de :

- Tics, accompagnés de vocalisations involontaires (Hardie et al. 1991), d'écholalie (Bird et al.1978).
- Dyskinésies bucco faciale (Bird et al.1978, Serra et al. 1986).
- Dystonies oro-mandibulaires (Vance et al. 1987, De Yebenes et al.1988), avec protrusion de la langue induite par la mastication (Yamamoto et al.1982).

Au niveau des membres et du tronc les mouvements observés sont de type choréique, comparables à ceux observés dans la maladie de Huntington .D'intensité variable, ils peuvent gêner la marche (18% des symptômes initiaux de la maladie dans l'étude de Kuroiwa et al.1984), et entraîner des chutes .Ils peuvent précéder l'hyperkinésie céphalique de plus de 10 ans pour Levine et al.(1968) et être alors le seul élément clinique (Hardie et al.,1991).

Shibasaki et al. en 1982 ont comparé les mouvements anormaux de la chorée-acanthocytose et ceux de la maladie de Huntington : la conversation libre entre le sujet et l'examineur augmentait les mouvements involontaires chez tous les patients. Ils sont atténués voire abolis par le calcul mental et peuvent être suspendu par la volonté chez les patients porteurs de chorée-acanthocytose.

Un syndrome choréique isolé semble rare (Dixit et al.1993).

On peut voir également un syndrome dystonique prédominant (Hardie et al. 1991) ou l'association d'éléments dystoniques et choréiques (Critchley et al. 1967).

Il existe habituellement une hypotonie (Brisard 1994), mais il a été rapporté la survenue d'un syndrome Parkinsonien masquant les mouvements choréiques par Spitz et al. en 1985, à propos de deux frères issus de parents consanguins, présentant une neuro-acanthocytose caractérisée par des tics, un début précoce et un syndrome extrapyramidal d'installation progressive. L'évolution de l'hyperkinésie vers l'hypokinésie serait due initialement à une sensibilité accrue des récepteurs à la dopamine, suivie d'une dégénérescence pré et post synaptique.

Yamamoto et al. (1982) et Hardie et al. (1991) ont décrit la survenue d'akinéto – hypertonie apparaissant simultanément avec un syndrome hyperkinétique pour respectivement 2 patients sur 2 et 5 patients sur 19.

De plus, selon Hardie et al. (1991), il n'a pas été noté de mouvements anormaux pour 2 patients sur 19, indiquant que ce n'est peut-être pas une condition nécessaire.

Yamamoto et al. (1982) rapportent l'existence d'un tremblement de repos, exceptionnel.

b) La neuropathie périphérique.

C'est la deuxième manifestation clinique par ordre de fréquence :elle concerne 68% des patients mentionnés par Brisard (1994).

Elle associe (Aminoff et al. 1972):

- Une aréflexie ostéo-tendineuse, quasi constante, concernant surtout les membres inférieurs, mais concernant parfois les quatre membres.
- Une amyotrophie, très fréquente elle aussi, 58% des cas dans l'étude de Brisard en 1994, intéressant surtout les extrémités de membres inférieurs et parfois les membres supérieurs ou les ceintures.
- Un déficit moteur variable.
- Des fasciculations.

Vance et al. (1987) rapportent également une hypopallesthésie signant l'existence de troubles sensitifs.

c) Les crises d'épilepsie.

Elles sont présentes dans environ 50% des cas pour Ferrer et al. (1990), dans 36 % des cas dans l'étude de Brisard (1994).

Sauf exception (Vance et al.1987), il s'agit de crise de type grand mal généralisées sensibles aux traitements habituels(Ferrer et al.1990).

Elles peuvent être le mode d'entrée dans la maladie (28% des cas, Kuroiwa et al.1984), faire partie du tableau neuro – hématologique ou être isolées (Hardie et al, 1991).

d) Les troubles psychiatriques et comportementaux.

Egalement présents dans la moitié des cas (Ferrer et al.1990), ils comportent :

- Des troubles du comportement avec grognements, succion, ronflements, halètement, soupir chez un patient ayant des troubles de l'attention, une apparence négligée, une intégration sociale difficile (Kito et al. 1980, Yamamoto et al. 1982 , Vance et al. 1987).
- **Un tableau évocateur de démence sous corticale** (Kartsounis et al. 1996).
- Un tableau démentiel franc semble rare (Levine et al.1968).
- Alonso et al. (1989) font état de troubles obsessionnels compulsifs, de raptus anxieux, de dépression avec tentative d'autolyse.

e) Autres.

Bird et al. (1978) et Onishi et al. (1981) ont rapporté l'existence d'un syndrome cérébelleux.

Un cas d'ophtalmoplégie supra-nucléaire est décrit par Spitz et al. (1985).

Hardie et al. en 1991 rapportent l'existence de signe de Babinski pour trois de leurs patients.

L'existence de pieds creux, ayant pu faire évoquer une maladie de Charcot-Marie-Tooth, est attestée par Aminoff (1972), Bird et al. (1978), Alonso et al (1989).

2. Manifestations extra neurologiques.

L'examen clinique général demeure pauvre dans la plupart des cas.

Certains auteurs font pourtant états de manifestations générales associées à la chorée-acanthocytose :

- Hypotension orthostatique par atteinte du système nerveux sympathique et parasympathique, avec diminution de la réponse cardiaque à l'inspiration profonde et une réponse cutanée sympathique anormale au niveau des extrémités inférieures (Kihara et al.2002).
- Splénomégalie et ictère (Spencer et al. 1987).Mais dans ce cas, il s'agissait d'une sphérocytose héréditaire avec tics, vocalisations, sans acanthocytose mais avec une anémie hémolytique chez deux frères, et le diagnostic de chorée-acanthocytose peut difficilement être retenu (Hardie et al.1991).
- Kageyama Y. et al. (2000) décrivent un cas de chorée-acanthocytose avec myocardiopathie dilatée, confirmée par des biopsies.

- Cavalli G. et al. (1995), décrivent également des cardiopathies chez certains patients, avec un aspect électrocardiographique d'hypertrophie ventriculaire droite : onde P anormale, modification aspécifique de l'onde T, aspect de pseudo nécrose avec onde Q dans les dérivations inférieures. L'échographie cardiaque retrouve alors une hypertrophie ventriculaire concentrique, avec insuffisance cardiaque. Ces mêmes auteurs rapportent le cas de deux frères présentant une hypertrophie ventriculaire droite accompagnée d'une atteinte mitrale, compliquée pour le plus jeune d'un élargissement de la racine aortique et du sinus de Valsalva.

E. Examens para cliniques.

1. Biologie.

Théoriquement la présence d'acanthocytes est un critère essentiel voire obligatoire de la maladie. L'acanthocytose, définie par un taux supérieur à 3%, est variable, habituellement supérieure à 10%. L'acanthocyte se présente en microscopie optique comme un érythrocyte présentant des spicules inégalement répartis sur la surface membranaire avec en opposition un renflement cellulaire en « bulbe d'oignon » (Tchernia et al.1976, voir photographie page 46²).

² d'après : <http://www.bioltrop.org/09-diagautre/anomalie-hematies.htm>

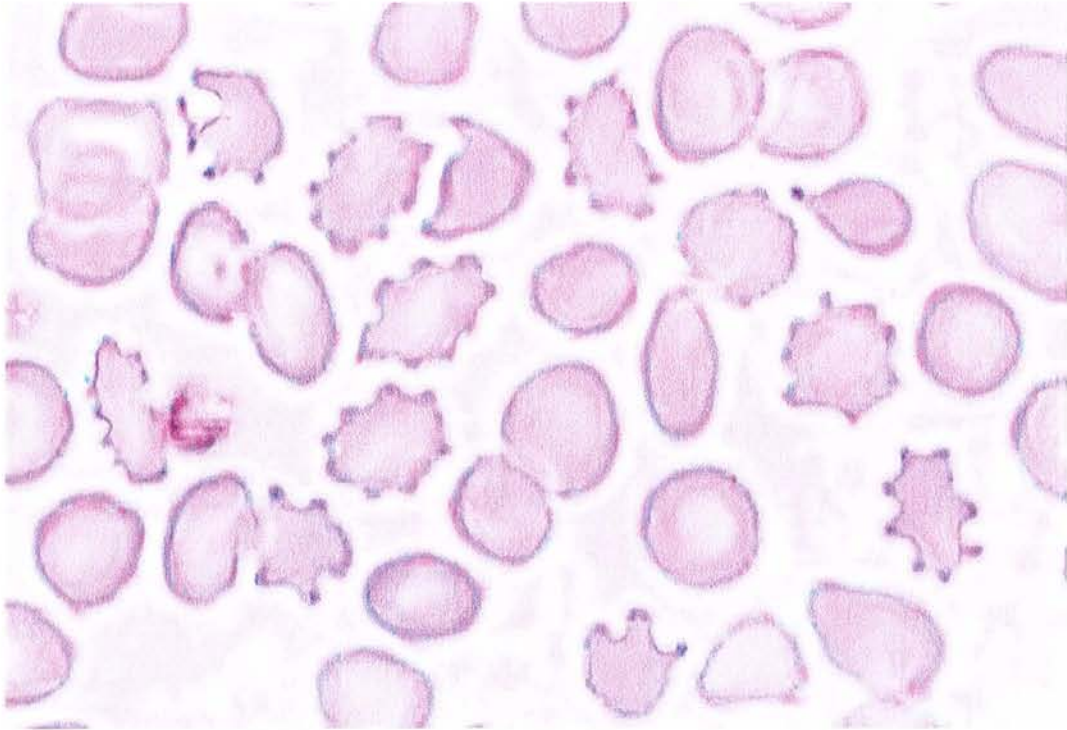
Il n'existe pas de corrélation entre le taux d'acanthocytes et la sévérité de la maladie. Ceux-ci sont absents à de rares exceptions près (Sotaniemi 1983, Brin et al. 1985) chez les membres asymptomatiques de la famille.

L'acanthocytose peut apparaître secondairement au décours de la maladie (Sorrentino et al. 1999), ce qui doit amener, devant un tableau clinique évocateur, à renouveler la recherche d'acanthocytes.

Pour Hardie et al. (1991), une légère acanthocytose peut facilement être négligée, et quand la microscopie optique est prise en défaut, la microscopie électronique peut être utile.

Cependant, le diagnostic de chorée-acanthocytose sans présence décelable d'acanthocytes a été porté à six reprises (Feinberg 1991, Malandrini et al, 1993), indiquant que ce critère n'est peut être pas absolument indispensable au diagnostic.

Bird et al. (1978) ne retrouvent ni présence de corps de Heinz (retrouvés dans certaines anémies hémolytiques), ni déficit en pyruvate kinase ou G6PD au niveau des érythrocytes des patients atteints, de plus l'électrophorèse de l'hémoglobine est dans les limites de la normale, et les tests de Coombs direct et indirect sont négatifs.



Acanthocytes (érythrocytes spiculés) et discocytes en microscopie optique.

L'élévation de la créatine phospho-kinase (C.P.K.) avec prédominance sur la fraction MM est un des signes les plus constants. Elle est souvent importante, supérieure à 1000 UI/L (Ferrer et al. 1990). Le taux n'est pas corrélé au degré d'atrophie musculaire ou à la fréquence des fibres anguleuses à la biopsie musculaire (Limos et al. 1982).

Ce même auteur propose différentes causes à cette élévation des CPK : une atteinte myopathique primitive, non retrouvée dans la plupart des comptes-rendus anatomopathologiques, une fuite de CPK des muscles dénervés comme cela a été vu chez l'animal , l'exercice musculaire soutenu, connu pour induire une élévation des CPK. Les mouvements choréiques pourraient ainsi expliquer cet accroissement, mais il est à noter que la chorée de Huntington, ne s'accompagne pas de modifications du taux de CPK.

Il peut exister une myoglobulinémie (Vita et al. 1989).

Les taux de bétalipoprotéinémie et de prébétalipoprotéinémie sont normaux.

Le phénotypage des globules rouges retrouve une absence d'antigène du système Kell (Ferrer et al.1990).

Le dosage des hormones thyroïdiennes est normal. Terao et al. en 1995 ont décrit chez trois patients atteints une perturbation de la sécrétion des hormones hypothalamo-pituitaire suggérant une anomalie de régulation de ces hormones par le système dopaminergique. Pour chaque individu, il a également été noté une intolérance au glucose.

L'analyse du liquide céphalo-rachidien quand elle a été pratiquée, c'est révélée normale (Ferrer et al.1990).

2. Electroencéphalogramme.

En ce qui concerne les crises épileptiques, les tracés sont aspécifiques la plupart du temps.

L'étude de Shibasaki et al. (1982), démontre l'existence d'un potentiel négatif lent au niveau du vertex précédant le mouvement dans les cas de chorée-acanthocytose. Il est absent chez les patients porteurs de maladie de Huntington.

Selon ces auteurs ce potentiel ressemble au « bereitschaftspotential » ou « readiness potential », (potentiel de préparation), précédant un mouvement volontaire, initialement décrit par Kornhuber et Deecke, et Vaughan et al. en 1965.

Ceci indiquerait qu'il existe une « préparation » du cortex cérébral avant le mouvement anormal, ou que certains mouvements anormaux de la chorée-acanthocytose sont générés par un mécanisme comparable à celui du mouvement volontaire.

3. Imagerie.

La tomodensitométrie cérébrale et l'Imagerie par Résonance Magnétique retrouvent dans la plupart des cas une atrophie de la tête des noyaux caudés, isolée, ou associée à une atrophie du putamen et du vermis, sans corrélation entre l'importance de l'atrophie et la sévérité de l'affection (Serra et al, 1986).

L'étude de Kuroiwa et al. en 1984, atteste des mêmes lésions et ne note pas d'atteinte du cortex cérébral.

La tomographie par émission de positons a montré un hypo métabolisme marqué des noyaux caudés et du putamen (Dubinsky et al. 1989).

4. Electromyogramme.

Les signes d'atteinte de la corne antérieure sont habituels. (Ferrer et al. 1990) : Kuroiwa et al en 1984 retrouvent des potentiels de dénervation avec des potentiels géants et des vitesses de conduction normales.

L'étude en fibre unique retrouve une augmentation de la densité des fibres et du « jitter » avec blocage, comme cela a déjà été rapporté dans les processus de ré-innervation collatérale au cours des affections de la corne antérieure (Ferrer et al.1990).

Des réductions d'amplitudes des potentiels sensitifs et des ralentissements des vitesses de conceptions sensitives, ont été parfois décrites, raison pour laquelle Waine-Massey et al.(1985) et Massey et al.(1986) ont évoqué une neuropathie sensitive.

Aminoff et al. (1972) ; concluent à une poly-neuropathie sensitivomotrice de type axonal, à point de départ distal pour Vita et al. (1989).

5. L'étude des potentiels évoqués.

L'étude des potentiels évoqués visuels auditifs et somesthésiques est normale (Ferrer et al, 1990, Hardie et al. ,1991).

F. Anatomopathologie.

1. Biopsie musculaire.

Elle retrouve habituellement une **atteinte de type neurogène** (Kito et al, 1980, Onishi et al ; 1981, Iwata et al, 1984, Vital et al, 2002).

Des aspects inhabituels de lésions myopathiques ont cependant été évoqués (Kageyama et al, 2000), avec possible coexistence de lésions neurogènes (Limos et al. 1982).

Lorsque ces deux aspects sont réunis, les atteintes myopathiques sont à interpréter comme secondaires à la dénervation chronique (Kuroiwa et al. 1984, Limos et al.1982).

En effet il a été décrit dans l'atteinte neurogène des fibres nécrosées ou fragmentées, des fibres de grandes tailles avec centralisation nucléaire, constituant un aspect **pseudomyopathique**. La différence avec l'atteinte myogène « vraie », repose sur l'absence de fibrose endomysiale (Dubowitz, 1995).

2. Biopsie de nerf périphérique.

On retrouve la plupart du temps une **atteinte axonale** avec raréfaction importante du nombre des fibres myélinisées de grand diamètre, plus marquée au niveau distal (Brisard 1994).

Ferrer et al. (1990) rapportent également une atteinte modérée des fibres amyéliniques, ainsi que des images d'hypertrophie schwannienne en ultra structure, correspondant probablement à l'organisation de certains bourgeons de régénération, car les images en « bulbe d'oignons » peuvent être secondaires à une atteinte axonale (Dyck et al.1984).

Des inclusions intra-axonales aspécifiques ont été rapportées par Aminoff (1972).

Hardie et al. en 1991 et Malandrini et al. en 1993 retrouvent une dégénérescence distale des nerfs périphériques, avec une accumulation de neurofilaments au sein de l'axone suggérant un ralentissement du transport axonal, et par conséquent une neuropathie périphérique par axonopathie distale.

3. Système nerveux central.

Macroscopiquement, un élargissement des ventricules et surtout des cornes frontales est constaté (Oertel et al.1997).

Tous les comptes-rendus d'anatomopathologie cérébrale, rapportent une atrophie des noyaux caudés, en particulier au niveau de leur tête, qui sont le siège d'une raréfaction neuronale et d'une gliose astrocytaire. Ceci est retrouvé de manière plus discrète au niveau du putamen et du pallidum (Kuroiwa et al.1984, Sato et al. 1984).

Le cortex, le cervelet, les noyaux du tronc cérébral, les faisceaux médullaires sont habituellement indemnes de lésion tissulaire (Ferrer et al, 1990), mais il peut exister une gliose diffuse modérée, de la substance blanche des hémisphères cérébraux et du cervelet (Bird et al. 1978), de la substance blanche sous-corticale (Vital A. et al. en 2002). Ces derniers ont également décrit une perte neuronale avec légère gliose du thalamus et de la substance noire.

Il a été rapporté dans un cas (Walker RH. Et al. 2002) l'existence d'inclusions intranucléaires du cortex moteur présentant une immunoréactivité pour l'ubiquitine, les répétitions étendues de polyglutamine, la torsine A, qui sont des protéines impliquée dans la neurodégénérescence.

Sobue et al. en 1986 attestent d'une **raréfaction importante des neurones des cornes antérieures**, variable en fonction de l'étage examiné, avec atteinte beaucoup plus discrète des neurones des ganglions rachidiens postérieurs. Il existe également une diminution du nombre d'axones myélinisés dans les racines ventrales, intéressant surtout les fibres de grand diamètre. Rinne et al. (1994) et Vital et al. (2002) retrouvent également une perte neuronale avec gliose au niveau des cornes antérieures.

La moëlle épinière peut être normale (Kuroiwa et al.1984), et ce malgré la faiblesse musculaire et l'amyotrophie évidente (Brisard 1994). Pour Hardie et al. (1991) ceci confirme le point de départ distal de la dégénérescence axonale.

Iwata et al en 1984 retrouvent lors de l'examen post-mortem d'une patiente, une atrophie sévère du noyau caudé avec sévère perte neuronale et gliose modérée, ceci étant noté de manière plus discrète au niveau du putamen. L'étude cytométrique révèle que les petits neurones du striatum sont plus rares que les grands, mais les deux populations sont diminuées. Les petits neurones restants sont de taille supérieure à ceux retrouvés chez un patient sain.

Plusieurs auteurs se sont attachés à compléter leurs études par des analyses histochimiques :

Dans les descriptions de Bird et al. en 1978 dont le patient présentait une atrophie marquée du noyau caudé et de Alonso et al. en 1989, il n'y a pas de diminution de l'acide glutamique décarboxylase ou de l'acétylcholine transférase dans le noyau caudé, dans le cortex, le putamen, contrairement aux constatations faites dans la maladie de Huntington (tableau ci-dessous).

Maladie de Huntington D'après Kuroiwa et al.1984	Cortex	Noyau caudé	Putamen	Pallidum	Substance noire
ACT	↓	↓	↓	NC	NC
AGD	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
SP	N	↓	↓	↓	↓↓

ACT : acétylcholine transférase.

SP : substance P.

AGD : acide glutamique décarboxylase.

N : Normal.

NC : non communiqué.

Les analyses de Iwata et al., Sato et al., Kuroiwa et al. (1984) sont résumées dans les tableaux 1a, 1b, 1c.

Iwata et al.	Cortex	Noyau caudé	Putamen
ACT	↓	↓	N
AGD	↓	N	N

Tableau 1a

Sato et al.	Noyau caudé	Putamen	Substance noire
ACT	N	N	NC
AGD	N	N	↓
SP	↓↓	↓↓	↓

Tableau 1b

Kuroiwa et al.	Cortex	Noyau caudé	Putamen	Pallidum	Substance noire
ACT	↓	↓↓	↓	N	N
AGD	↓	↓↓	N	N	↓↓
SP	↓	↓↓	↓	N	↓↓

Tableau 1c

ACT : acétylcholine transférase.

SP : substance P.

AGD : acide glutamique décarboxylase.

N : normal.

NC : non communiqué.

Ces données sont conformes à l'article de Ferrer et al. (1990), et montrent qu'il existe une diminution de la substance P dans le noyau caudé, le putamen et la substance noire

En ce qui concerne l' ACT et l'AGD, d'autres études sont nécessaires afin de préciser si oui ou non les structures cérébrales sus-citées sont déficitaires.

Dans l'étude de Kuroiwa et al.(1984), la substance noire est histologiquement normale avec des terminaisons des neurones GABA et des neurones à substance P du noyau caudé et du putamen.

Elle est également le siège d'une baisse du GABA, ce qui, associé à la diminution du taux de substance P atteste d'une atteinte sévère des neurones GABA et SP du noyau caudé.

Rinne et al. en 1994, ont décrit une raréfaction neuronale dans la substance noire chez les patients porteurs de neuro-acanthocytose avec syndrome extrapyramidal, laissant supposer un intérêt de la dopa thérapie dans cette affection.

C'est surtout la partie ventro-latérale de la substance noire qui est touchée, comme le suggère le travail de Brooks et al.(1991) qui montre, par une étude au PET-scan chez une patient souffrant de chorée-acanthocytose avec syndrome parkinsonien, une baisse de la capture de dopamine dans le putamen postérieur, signant une dysfonction des neurones dopaminergiques de la partie ventro-latérale de la substance noire se projetant au niveau du putamen.

Il a également été montré une diminution de la dopamine prédominant dans le striatum et une élévation de la norépinéphrine dans le striatum et la substance noire (De Yebenes et al. 1988).

Il faut cependant préciser qu'une atteinte sévère du putamen et du pallidum peut induire un syndrome parkinsonien par atteinte fonctionnelle de la boucle cortico-striato-pallido/nigro-subthalamo-pallido-thalamo-corticale (Rinne et al. 1994).

G.Etiopathogénie.

1. Hématologie.

a) Rappels sur la bi-couche lipidique.

•Les lipides.

Ils représentent 44% des composants de la membrane, et sont constitués de:

65% de phospholipides.

25% de cholestérol.

La membrane cellulaire est constituée d'une double couche de phosphoglycérolipides : (voir schéma page 60, d'après Bunn 1995)

- Le feuillet externe, comprenant 80% des phospholipides à choline et 80% de la sphingomyéline.
- Le feuillet interne, comprenant les phospholipides à sérine et 80% des phospholipides à éthanolamine.

Entre ces deux feuillets se situe un espace virtuel responsable de la fluidité de la membrane.

Les phosphoglycérolipides présentent une région hydrophile et une région hydrophobe. Le cholestérol se situe dans les régions hydrophobes de la membrane.

Les glycosphingolipides sont dans le feuillet externe avec leur partie glucidique saillant vers l'extérieur.

•Les protéines.

Elles représentent 50% des composants de la membrane et se divisent en :

- Protéines du squelette membranaire, extrinsèques qui forment un réseau à la face interne de la membrane, constituées de spectrine, d'actine, de protéine 4.1, de protéine 4.2 et d'ankirine.
- Protéines intrinsèques, qui traversent de part en part la membrane : protéine du groupe 3 à l'électrophorèse (dite protéine 3), glycophorine A, récepteur à la transferrine.
- Protéines fonctionnelles, qui correspondent à des enzymes membranaires.

La protéine 3 est la protéine la plus abondante au sein de la membrane érythrocytaire. Elle est constituée de deux domaines majeurs (Olivieri et al. 1997):

- L'extrémité COOH – terminale, de 56 KD, située dans la membrane cytoplasmique, qui réalise des échanges d'anions à travers la membrane.
- L'extrémité NH2 – terminale, de 45 KD, située dans le cytoplasme, est le principal point d'ancrage du cytosquelette via des interactions avec l'ankirine, la protéine 4.2.

Le squelette membranaire est formé par de la spectrine, de l'actine, de la tropomyosine et de la protéine 4.1. L'ankirine et la protéine 4.2 forment des ponts entre la spectrine et une partie des protéines transporteuses d'ions, et la protéine 4.1 se lie aux glycophorines. Le réseau formé par le squelette membranaire ressemble à un filet à la face cytoplasmique de la membrane.

L'affinité avec la spectrine serait influencée par la phosphorylation (Brisard 1994).

•Les glucides membranaires.

Liés aux protéines (pour 93% d'entre eux) et aux lipides, ce sont des oligosaccharides situés sur le feuillet externe, formés par 10 monosaccharides (fucose et acide sialique).

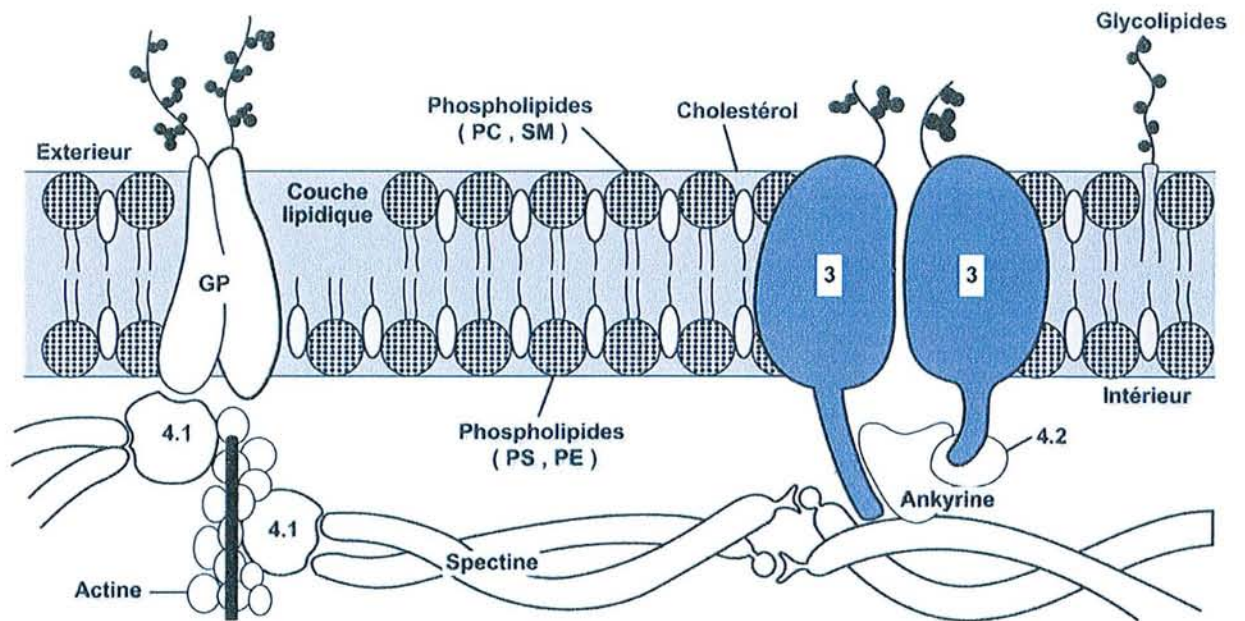


Schéma de la membrane cellulaire.

GP : Glycophorine.
SM : sphingomyéline.

PC : phosphatidyl choline.
PE : phosphatidylétanolamine.

PS : posphatidylsérine.

b) Forme et déformabilité érythrocytaire.

L'érythrocyte normal a la forme d'un disque régulier biconcave, **le discocyte**.

Le globule rouge ne possède pas de cytosquelette, par conséquent il doit surtout sa forme à sa membrane cellulaire, dont les propriétés sont influencées par la composition chimique de celle-ci, le métabolisme intra érythrocytaire, et l'environnement intra et extracellulaire.

L'intérieur de globule rouge présente une forte pression oncotique liée à une faible teneur en eau de l'érythrocyte et un fort taux en hémoglobine. Cette pression appelle l'eau vers le globule rouge, qui deviendrait une sphère pouvant se rompre en l'absence d'actives pompes à Na^+ et K^+ refoulant l'eau sans cesse.

Deux théories différentes mais probablement complémentaires ont été avancées pour expliquer la déformabilité cellulaire, celle du couple de la bicouche lipidique et celle du rôle majeur du cytosquelette.

La théorie de la bicouche lipidique considère que l'expansion asymétrique du feuillet externe conduit à la formation d'échinocytes, érythrocytes ronds régulièrement crénelés, tandis que l'expansion du feuillet interne conduit à la formation de stomatocytes, érythrocytes à la partie centrale allongée.(Feinberg et al.1991).

La théorie concernant le cytosquelette considère que le réseau formé par le squelette de la membrane, et qui est lié à celle-ci par l'ankirine et la protéine 3 en particulier, serait responsable de la forme de la cellule.

D'autres facteurs conditionnent la déformabilité (Brisard 1994,³):

➤ Le rapport surface / volume : la diminution du volume à surface constante entraîne la rétraction de la membrane, et l'augmentation relative du feuillet externe induit la formation des spicules caractérisant l'échinocyte. Cette diminution traduit une déshydratation cellulaire due à la perte d'eau et de cations par anomalies des systèmes de transport membranaire. Elle peut être primitive ou secondaire à un facteur plasmatique ou à un trouble de métabolisme intra érythrocytaire.

➤ L'équilibre intra érythrocytaire entre ions Ca^{++} et Mg^{++} , l'extraction du calcium étant assuré par une ATP ase dépendante du magnésium. En effet, l'accumulation intra érythrocytaire de calcium entraîne, par déshydratation et fuite potassique, la formation d'échinocytes avec baisse de la déformabilité.

➤ La viscosité interne surtout conditionné par la concentration et les qualités de l'hémoglobine.

➤ Les phosphorylations-déphosphorylations des protéines de la membrane assurées par des protéines kinases endogènes.

➤ L'ATP, qui est le produit de la glycolyse anaérobie, source quasi exclusive d'énergie du globule rouge.

➤ Les phénomènes oxydatifs.

³ <http://cri-cirs-wnts.univ-lyon1.fr/Polycopies/Hematologie/cellulesSanguines/index.html>

c) Mort physiologique des globules rouges.

Due à une perte de flexibilité de la membrane, elle survient au bout de 120 jours.

La cause du vieillissement serait une anomalie de la machinerie métabolique, occasionnant une déplétion en ATP. La cellule se transforme alors en échinocyte, et présente une baisse de la déformabilité (Bunn, 1995). La déplétion en ATP rompt le réseau de spectrine et d'actine, entraînant une condensation de ces protéines.

D'autres facteurs, tel que l'adsorption d'immunoglobulines, peuvent contribuer à la reconnaissance du globule rouge vieilli par les cellules du système des phagocytes mononucléés (Bunn 1995, Kay, 1991).

d) Les acanthocytes rencontrés en dehors de la chorée-acanthocytose.

L'acanthocyte (photographie page 46) se présente, nous l'avons vu, comme un érythrocyte présentant des spicules inégalement répartis sur la surface membranaire avec en opposition un renflement cellulaire en « bulbe d'oignon » (Tchernia et al.1976).

L'acanthocytose peut être rencontrée au cours d'une anémie hémolytique décrite chez certains patients avec une cirrhose de Laennec (Rosse et al. 1995), elle est alors due à une anomalie acquise de la membrane. Elle se rencontre chez 5% des malades avec signes de cirrhose grave, et lors d'hépatite néonatale.

Les patients présentent une anémie avec splénomégalie, un ictère et souvent une encéphalopathie.

L'étiopathogénie de cette affection fait intervenir la composition lipidique de la membrane : celle-ci présente un taux normal de phospholipides mais contient 50 à 70 % de cholestérol en trop, responsable d'une baisse de la fluidité et de la déformabilité.

Il existe une acquisition in vitro de ces caractéristiques lorsque des globules rouges sont plongés dans le sérum des malades. Cette transformation est la conséquence de l'existence dans le sérum d'une lipoprotéine anormale de faible densité avec une augmentation du rapport entre le cholestérol libre (non estérifié) et les phospholipides. Ces hématies rigides sont ensuite détruites dans la rate, ce qui est facilité par la splénomégalie en rapport avec la cirrhose.

Pour Ho et al. (1996), l'acanthocytose est présente dans trois syndromes neurologiques différents : la chorée-acanthocytose, le syndrome de MacLeod, et l'abétalipoprotéïnémie.

Les acanthocytes de l'abétalipoprotéïnémie présentent une diminution de la phosphatidyl choline dans la membrane érythrocytaire avec une augmentation proportionnelle de la sphingomyéline et une diminution du rapport lécithine sur sphingomyéline (Villegas et al. 1987, Brisard 1994).

Les acanthocytes doivent être distingués des échinocytes qui sont des érythrocytes ronds régulièrement crénelés. Ce sont la plupart du temps des artefacts sur les frottis sanguins, mais ils sont présents dans certains cas d'insuffisance rénale et sont alors dénommé « burr cells ». On peut également les rencontrer dans les syndromes urémiques, les défaillances hépatiques ou après splénectomie. La transition progressive entre le discocyte et l'échinocyte résulte dans l'apparence spiculée croissante.

Trois stades intermédiaires sont définis (Brisard 1994):

- I : les échinocytes se présentent sous la forme de disque concave avec une surface irrégulière et crénelée.
- II : disque aplatis avec quelques spicules.
- III : cellule sphérique portant 10 à 30 appendices membranaires régulièrement disposés.

La transition du discocyte vers l' échinocyte peut être induite par différents protocoles expérimentaux (Feinberg et al. 1991), elle est alors réversible, ou lors du stockage de produits sanguins par déplétion en ATP.

L'étude de Liu et al. en 1989, a montré que la séparation de la bi couche lipidique et du squelette membranaire entraîne la formation de spicules pendant la transformation des discocytes en échinocytes.

De plus, le détachement de la spectrine de la membrane, au niveau du site de liaison spectrine-ankirine produit une transformation irréversible en échinocytes selon Feinberg et al. (1991).

D'autres états en dehors des affections neurologiques peuvent s'accompagner d'acanthocytose (Sotaniemi 1983, Villegas et al. 1987) :

- L'hypothyroïdie.
- La post splénectomie.
- Les sarcomes à cellules réticulées.
- Les syndromes paranéoplasiques.
- Le psoriasis.
- L'anorexie mentale et les malnutritions sévères.
- Le pan hypopituitarisme (Biemer 1980).

e) Données actuelles sur les érythrocytes de la chorée-acanthocytose.

Pour Villegas et al. (1987), la demi-vie des globules rouges est normale. Ogawa et al. en 1993 ont décrit un cas de chorée-acanthocytose avec baisse de l'hémoglobine glyquée imputable à une demi-vie des globules rouges réduite à 13,4 jours.

Nous l'avons vu, Bird et al. (1978) ne retrouvent ni présence de corps de Heinz, ni déficit en pyruvate kinase ou G6PD, de plus l'électrophorèse de l'hémoglobine est dans les limites de la normale, et les tests de Coombs direct et indirect sont négatifs.

Il existe une baisse de la déformabilité des globules rouges pour Villegas et al, (1987), Clark et al, (1989), mais ceci n'est pas retrouvé par d'autres auteurs (Hardie et al.1991). Pour les deux patients de Clark et al. (1989), la baisse de déformabilité pourrait être expliquée par la présence à un niveau important d'érythrocytes déshydratés à forte concentration en hémoglobine. Pour toutes les cellules il existe une augmentation modeste de l'excrétion du potassium, ce qui pourrait être la cause d'une baisse de la concentration en cations, et d'une déshydratation dans une sous population cellulaire donnée.

Dans l'étude d'Oshima et al. (1985), la fluidité à l'intérieur de la bicouche lipidique est clairement diminuée. La présence d'acides gras de faible saturation pourrait, selon eux, en être une explication.

Le sérum témoin ne peut induire la formation d'acanthocytes, tout comme le mélange sérum du patient + érythrocytes normaux ne peut induire la formation d'acanthocytes (Itoga et al. 1979, Bird et al. 1978). **Ceci suggère que les anomalies de formes des globules rouges sont dues à des défauts intrinsèques de la membrane cellulaire** (Sato et al. 1984).

L'affection découverte par Levine a été nommée chorée-acanthocytose car les éléments sanguins retrouvés ressemblent aux cellules vues dans l'abétalipoprotéïnémie et les affections du foie. Leur aspect résulte d'une modification quantitative des lipides membranaires (Villegas et al. 1987, Feinberg et al. 1991, Brisard 1994).

Or, il n'existe pas d'anomalie lipidique retrouvée dans les membranes de globules rouges des patients porteurs de chorée-acanthocytose (Aminoff, 1972, Oshima et al. 1985, Villegas et al. 1987).

Nous l'avons vu, la composition lipidique de la membrane est normale pour la plupart des auteurs. Il a tout de même été rapporté :

- Une diminution de la proportion de sphingomyéline, qui est un élément stable de la membrane cellulaire. Cet accroissement résulterait d'un défaut dans le transport ou la maintenance des glycérophospholipides (Clark et al, en 1989).
- Une baisse du rapport C18 :0 / C 18 :1 (Aminoff, 1972, Oshima et al, 1985).
- Une baisse de l'indice de saturation des acides gras (Oshima et al, 1985).

Au niveau de la composition des protéines membranaires, il n'y a pas de différence significative entre un discocyte et un acanthocyte (Itoga et al. 1979).

Par contre, Ueno et al. en 1982, suggèrent que les protéines intrinsèques sont disposées de manière anormale au sein de la matrice membranaire dans l'acanthocytose.

Asano et al (1990) ont analysés ces protéines intrinsèques:

- Les protéines 3 et 4.2 ont une autodigestion plus rapide que celles des cellules contrôles.
- La protéine 4.1 qui forme également un complexe avec l'actine et la spectrine ne présente pas de modification dans son autodigestion, et le complexe sus cité est normal.
- **La jonction entre la spectrine et la protéine 3 au niveau du versant cytoplasmique de la membrane cellulaire semble présenter des défauts conformationnels.**

Les acanthocytes de patients avec ou sans signes neurologiques présentent des modifications structurelles et fonctionnelles de la protéine 3. De plus ces mêmes modifications sont retrouvées chez des patients présentant les signes cliniques de cette affection mais sans acanthocyte (Bosman et al, 1994).

Pour Hosokawa et al. (1992) la spectrine tend à être accumulée dans les régions des spicules.

Précisions sur l'aspect des globules rouges rencontrés:

Feinberg et al. en 1991, décrivent en étudiant des prélèvements sanguins de patients atteints de chorée-acanthocytose, une transformation des discocytes normaux en échinocytes ou acanthocytes. Pour eux, il existe un accroissement anormal de la sensibilité des érythrocytes aux stress engendrant la formation des échinocytes, contrairement aux globules rouges de patients atteints de maladie de Huntington.

Les érythrocytes anormaux que retrouvent ces auteurs ressemblent plutôt à des échinocytes, car ils ont une disposition régulière des spicules, et leur aspect est expérimentalement inductible. En microscopie électronique, il existe cependant dans les prélèvements fraîchement fixés d'un de leurs patients un faible pourcentage d'acanthocytes et ce pourcentage augmente avec le vieillissement, autre stress pouvant induire la formation d'échinocytes.

De plus Levine et Estes en 1968 ont parlés d'échinocytes, et Estes (1967) relate le fait que la dilution du sérum, qui peut induire ceux-ci, provoque une transformation de beaucoup de cellules, alors que nous l'avons vu la transformation d'un discocyte en acanthocyte est difficile à réaliser.

Cependant comme l'ont précisé ultérieurement Hardie et al. (1991), il est impératif de différencier par une analyse appropriée en microscopie optique voire électronique les véritables acanthocytes des échinocytes, car les deux populations cellulaires peuvent co-exister chez les patients atteints, mais n'ont pas la même signification pathologique.

Hypothèses sur les mécanismes de l'acanthocytose :

Nous l'avons vu, la jonction entre la spectrine et la protéine 3 au niveau du versant cytoplasmique de la membrane cellulaire semble présenter des défauts conformationnels.

Par conséquent, ceci pourrait avoir un lien avec la sémiologie neurologique puisqu'un certaines des protéines du squelette membranaire des globules rouges sont apparentées à d'importantes protéines des neurones, et certaines formes de spectrine cérébrale, de protéine 4.1 cérébrale, d'ankirine cérébrale semblent naître d'une transcription alternative de l'ARNm des gènes utilisés pour coder ces mêmes protéines au niveau des érythrocytes (Feinberg et al, 1991).

De plus, la protéine 3 ou des protéines échangeuses d'anion de la même famille dite « A.E. », sont présentes dans différentes cellules et sont toutes structurellement en rapport avec la forme érythrocytaire A.E.1.(Bosman et al.1994).

Les membranes des acanthocytes de patients atteints d'affections présentent une élévation de la quantité de l'antigène cellulaire lié à la sénescence, protéine apparentée à la protéine 3 (Kay, 1990), ainsi que des anomalies de la liaison protéine 3 – ankirine et du transport d'anions (Kay, 1990, Olivieri et al, 1997).

Il a également été rapporté des altérations de la protéine 3 associées à des anomalies du transport d'anions (Kay 1991), ou des altérations de la protéine 3 associées à une augmentation de l'adsorption des immunoglobulines (Kay 1990).

Bosman et al. en 1994 ont trouvé les mêmes anomalies de fonction et de structure des protéines de groupe 3 chez un patient atteint de syndrome de Levine et Critchley, mais aussi chez les membres neurologiquement normaux de la famille et chez deux patients porteurs de chorée-acanthocytose sans acanthocyte.

Ces mêmes changements sont observés dans le vieillissement normal des érythrocytes.

Ensemble, ces données suggèrent que le processus du vieillissement des globules rouges est perturbé dans la chorée-acanthocytose. Mais les modifications de l'adsorption des immunoglobulines et des protéines du groupe 3 ne peuvent expliquer à elles seules les anomalies neuro-hématologiques rencontrées (Bosman et al.1994), puisqu'elles ne sont pas systématiquement associées à un état pathologique.

La phosphorylation de l'extrémité N-terminale de la protéine 3 est connue pour produire in vitro des changements conformationnels dans le domaine cytoplasmique et peut diminuer les liaisons avec les protéines du cytosquelette, l'hémoglobine, les enzymes glycolytiques.

In vivo, cette phosphorylation est un élément de la régulation du métabolisme du globule rouge et de la forme de sa membrane.

Il a été montré que la Ser/Thr-phosphorylation de l'extrémité NH₂-terminale de la protéine 3 peut influencer l'activité de transport d'anions (Olivieri et al, 1997). Dans l'expérience de ces auteurs, les globules rouges morphologiquement normaux de patients porteurs de chorée-acanthocytose, en présence de [³²P] Pi, voyaient leur activité de transporteurs d'ions augmenter, et présentait une Ser/Thr phosphorylation anormalement élevée des protéines membranaires (surtout les protéines de bande 2 et 3 à l'électrophorèse).

Ceci suggère qu'une phosphorylation anormale de l'extrémité N-Terminale de la protéine 3 semble impliquée dans la fragilisation des liens entre cette protéine membranaire et les protéines du cytosquelette dans l'acanthocytose, et que cette extrémité N-Ter est peut-être une structure cruciale pour l'élucidation de la pathogénie de l'acanthocytose (Olivieri et al, 1997).

Une hypothèse immunologique a été avancée par Kay M.B. et al. en 1990, qui attestent de la présence d'anticorps dirigés contre le tissu cérébral dans le sérum de patient porteurs de chorée-acanthocytose, anticorps qui réagissent également contre la protéine 3 érythrocytaire. Ceci pourrait représenter une réaction à l'expression anormale de protéines apparentées aux protéines échangeuses d'ions, au niveau des érythrocytes comme au niveau des cellules du système nerveux central.

Ces constatations ne peuvent expliquer seules les atteintes neuro-hématologiques de la chorée-acanthocytose car dans l'étude de Bosman et al (1994), les anticorps ne réagissent pas contre la protéine 3 érythrocytaire, et de plus, ils déclarent retrouver ces anticorps dirigés contre le tissu cérébral chez des individus sans anomalie neurologique, membres de la même famille qu'un patient porteur de chorée-acanthocytose.

Dans cette étude, seuls les patients porteurs de chorée-acanthocytose ou de signes neurologiques caractéristiques sans acanthocytose présentent à la fois une immunoréactivité et des modifications structurelles et fonctionnelles de la protéine 3 (Bosman et al, 1994). Les données familiales suggèrent que ces deux données sont l'expression phénotypique de facteurs héréditaires probablement indépendants.

On peut se demander si l'association de cette immunoréactivité avec les modifications de la protéine 3 a une valeur diagnostique équivalente à la présence d'acanthocytes, ou si elle est présente dans d'autres syndromes neurodégénératifs (Bosman et al.1994).

2. Les anti-corps anti Gangliosides.

Hyayama et al (1997) rapportent la présence d'anticorps antiGM1 de type IgM, polyclonaux chez un patient présentant une chorée acanthocytose avec neuropathie axonale.

Ces anticorps retrouvés à taux élevés dans la neuropathie motrice multifocale, ou le syndrome de Guillain Barré à forme motrice prédominante, sont responsables de blocs de conduction au niveau des nerfs périphériques .Leur présence dans la chorée acanthocytose pourraient ainsi expliquer l'existence d'une atteinte neurologique périphérique. Ceci est à relativiser, compte tenu de la présence de ces anticorps dans d'autres pathologies.

3. Hypothèse concernant les mutilations de la langue et des lèvres.

Des lésions sélectives du noyau caudé sont rarement rapportées dans d'autres syndromes choréiques d'origine neurodégénérative car il existe dans ceux-ci une atteinte du putamen et pallidum (Malandrini et al. 1993). Cet auteur suggère que la dégénérescence et le dysfonctionnement des voies de connections entre le noyau caudé et le cortex frontal sont les causes des troubles du comportement dans la chorée-acanthocytose. Cette hypothèse est confortée par la description de Pennisson-Besnier et al.(1992) de troubles obsessionnels compulsifs associés à une atrophie bilatérale du noyau caudé.

Ainsi, toujours selon Malandrini et al. (1993), les mutilations de la langue et des lèvres seraient le reflet d'une attitude compulsive plutôt qu'une conséquence des dyskinésies bucco faciales.

H. Diagnostics différentiels.

1. Chorées héréditaires.

a) La chorée de HUNTINGTON.

C'est la cause la plus fréquente de Chorée.

Décrite pour la première fois en 1872 par Huntington, sa prévalence en France est actuellement inférieure à 1/5000 avec une incidence comprise entre 5 et 10 naissances pour 100 000 (Marshall et al.1997).

Le diagnostic biologique est porté sur la constatation de l'expansion des triplets CAG au niveau du gène IT15 porté par le bras court du chromosome 4p16.3 (Gusella et al.1997). La répétition normale se produit 11 à 24 fois, une répétition anormale 37 à 121 fois. Tous les patients atteints présentent une répétition supérieure à 42. Le gène IT15 code pour la Huntingtine.

Cette affection de transmission autosomique dominante survient en général à l'âge adulte, à 39 ans en moyenne. Il existe moins de 10% de formes dites juvéniles, survenant avant 20 ans, et présentant une répétition des triplets supérieure à 55.

Pour Vance et al. (1987), la chorée-acanthocytose doit être évoquée comme diagnostic différentiel de la maladie de Huntington lorsque les patients présentent une histoire familiale atypique ou non éclaircie, des éléments cliniques ou para cliniques discordants tels que : une hyporeflexie, des dyskinésies bucco faciales, une neuropathie périphérique , une absence de démence, une élévation des CPK.

(1) Clinique.

La maladie est d'installation insidieuse. Elle est caractérisée par l'existence de mouvements anormaux et de troubles psychiatriques.

Le tableau clinique initial comprend un syndrome choréique accompagné de dysdiadococinésie et de troubles de l'oculomotricité (secousses anormales et limitation du regard vers le haut). Il peut s'y ajouter une dysarthrie, une dysphagie ou une dysphonie. Il peut exister également des tics moteurs et vocaux.

Les troubles psychiatriques rencontrés sont :

Une démence de type sous-cortical avec, à côté des troubles mnésiques, existence de bradyphrénie, de troubles de l'attention, d'un syndrome dys-exécutif. Il n'existe pas, dans cette affection, contrairement aux démences corticales, d'aphasie, d'apraxie ou d'agnosie.

Le malade présente également une diminution des capacités mnésiques.

L'affection s'accompagne souvent de trouble de l'affectivité avec anxiété, de dépression fréquente avec tristesse, culpabilité, anhedonie, diminution de la libido, hypersomnie, inhibition psychomotrice, tentative de suicide.

Les cas de psychose sont inférieurs à 10% (Marshall et al.1997).

Certains auteurs rapportent des troubles obsessionnels compulsifs.

Il peut exister des troubles du comportement : impulsivité, apathie, irritabilité, anxiété.

Certains patients voient leur sommeil perturbé avec insomnie ou hyper somnolence, allongement du temps d'endormissement, réveils fréquents, diminution du sommeil profond.

Les formes juvéniles sont plutôt caractérisées par une rigidité, une dystonie, une bradykinésie, avec plus volontiers un héritage paternel du gène.

(2) Examens paracliniques.

La tomодensitométrie et l'I.R.M. cérébrale retrouvent une atrophie de la tête du noyau caudé, avec une atrophie du cortex cérébral, et ceci est concordant avec les constatations autopsiques.

Le PET scan met en évidence : un hypo métabolisme des noyaux caudés pour le fluorodésoxyglucose, corrélé aux capacités fonctionnelles, à la bradykinésie et la rigidité .Il existe également un hypo métabolisme du putamen corrélé à la chorée, les troubles oculomoteurs, les troubles de la coordination fine. Le nombre de récepteurs à la dopamine est diminué.

(3) Evolution.

La chorée peut progressivement laisser la place à des dystonies, un syndrome parkinsonien (avec bradykinésie, rigidité, troubles posturaux). Il a été décrit l'apparition de syndromes pyramidaux. La dysphagie et la dysarthrie apparaissent et s'aggravent progressivement.

Les troubles psychiques se complètent peu à peu par une démence sans nette désorientation temporo-spatiale.

Le stade terminal est atteint après 10 ou 20 ans, et le décès survient en général suite à une pneumopathie de déglutition ou au décours de troubles cardio-vasculaires induits par la cachexie.

b) Le syndrome de Bassen et Kornzweig ou abétalipoprotéïnémie.

C'est une affection autosomique récessive, caractérisée par l'absence d'apoB. Le gène responsable est porté par le chromosome 2. Il code la synthèse de deux formes, la B100 et la B48. Il s'agirait d'un groupe hétérogène au point de vue moléculaire, de plus, dans certains cas, il semble qu'il n'y ait pas de mutations.

L'abétalipoprotéïnémie pourrait être liée à une instabilité de l'ARNm, à des modifications post-traductionnelles de la protéine, ou encore à des anomalies du trafic intracellulaire, ou de l'assemblage et de la sécrétion des lipoprotéines impliquant l'apoprotéine B.

L'apoB est nécessaire au transport des lipides dans le foie et les muqueuses intestinales.

De ceci résulte un taux très bas de LDL et de VLDL (qui jouent un rôle dans le transport du cholestérol et des triglycérides du foie et des intestins vers le secteur plasmatique), ainsi qu'une stéatose hépatique, un syndrome de malabsorption, avec possible altération des vitamines liposolubles (ADEK) ce qui entraîne une dégénérescence rétinienne et une démyélinisation de système nerveux central et périphérique.

Cette maladie survient habituellement dans l'enfance mais certains cas peuvent débuter à l'adolescence ou à l'âge adulte.

(1) Clinique.

Au début s'installe une diarrhée avec stéatorrhée.

Plus tard apparaît un tableau comparable à une ataxie de Friedreich (ataxie, syndrome cordonnal postérieur, aréflexie, troubles proprioceptifs, rétinite pigmentaire). On peut voir une atteinte neurogène périphérique avec une amyotrophie distale .Il peut exister une myopathie.

Il apparaît également un syndrome choréique, et certains auteurs ont décrit la survenue d'ophtalmoplégie et de cardiomyopathie.

(2) *Para clinique.*

Le bilan biologique retrouve : une acanthocytose supérieure à 50% des érythrocytes (Eltermann D. et al. 2001), caractérisée biochimiquement par une diminution du rapport lécithine / sphingomyéline, une hypocholestérolémie, une hypotriglycéridémie, une hypovitaminose E, avec une absence de Bétalipoprotéine et de prébétalipoprotéine plasmatique.

L'électromyogramme met en évidence une dénervation chronique des muscles distaux.

L'examen anatomopathologique retrouve une surcharge en graisse des cellules intestinales et hépatiques, au niveau du système nerveux central, une dégénérescence des cordons postérieurs et des faisceaux spinocérébelleux, une raréfaction des cellules de Purkinje du cervelet et des neurones de la corne antérieure, une démyélinisation segmentaire des nerfs périphériques. Il existe par ailleurs des dépôts céroïdes dans le muscle.

L'examen du fond d'œil objective parfois une rétinite pigmentaire.

(3) *Traitement.*

Celui-ci repose sur un régime pauvre en graisse et une supplémentation en vitamine E.

c) Le syndrome de Macleod.

Affection neuro-hématologique de transmission récessive, liée à une zone située sur le bras court du chromosome X (Xp21). Survenant à l'âge adulte, elle ne touche que les hommes (Witt et al.1992). Danek et al. (2001) citent cependant le cas de plusieurs femmes atteintes, ceci étant expliqué selon eux par les différents degrés d'inactivation de l'X.

La prévalence estimée est de 0.5 à 1 pour 100 000 habitants.

Elle doit son nom au phénotype érythrocytaire Macleod, caractérisé par une faible expressivité des antigènes du système Kell avec absence de l'antigène KX, dit antigène Macleod (Witt et al.1992). Celui-ci a été cloné en 1994. La molécule qui en résulte réalise un complexe protéique avec la protéine Kell. L'absence de la protéine KX explique ainsi la faible expressivité des Ag Kell.

(1) Clinique.

Pour Eltermann D. et al. (2001) la chorée –acanthocytose et le syndrome de Macleod ont parfois des présentations cliniques identiques.

(a) Les mouvements involontaires.

Une chorée est présente chez tous les patients avec parfois des éléments au niveau du tronc et du cou (Danek et al. 2001).

Il peut exister des dyskinésies oro-linguales, une dysarthrie (Eltermann D. et al. 2001), des tics, des vocalisations involontaires, une coprolalie, une dysphagie pour les liquides et les solides peut s'installer. Il n'existe pas de syndrome extrapyramidal en l'absence de prise de traitement favorisant.

(b) Les crises d'épilepsie.

Ce sont des crises tonico-cloniques généralisées. Elles sont d'incidence et de date d'apparition très variables (Danek et al. 2001).

(c) Les troubles psychiques.

Présents dans la moitié des cas, ils sont constitués de labilité émotionnelle, d'anxiété, de dépression, de comportements sociaux inappropriés (compulsions , exhibitionnisme, collectionnisme), d'hallucinations, de paranoïa.

Les tests psychométriques peuvent être affectés en ce qui concerne la mémoire et les fonctions exécutives.

(d) Les signes extra neurologiques.

Une hépatomégalie et/ou une splénomégalie est présente dans 40% des cas, une cardiopathie dans 2/3 des cas (Danek et al. 2001). L'atteinte cardiaque est d'installation progressive et se compose d'hypertrophie, de cardiomyopathie, d'insuffisance cardiaque congestive, de troubles du rythme à type de flutter ou de fibrillation auriculaire.

Les mêmes auteurs citent également des dysautonomies, des apnées du sommeil centrales et périphériques avec nécessité de CPAP pour certains patients, des insomnies, des cas d'incontinence fécale.

(2) Para clinique.

Une acanthocytose est présente à un taux variant de 3 à 40% (Danek et al. 2001).

Il existe toujours une élévation des CPK, concernant la fraction MM surtout, allant de 260 à plus de 4000 UI/L (Witt T. et al. 1992). Cette affection semble d'ailleurs se présenter souvent comme une « élévation idiopathique des créatine phosphokinase » (Sunohara et al. 1984).

Le bilan sanguin objective une anémie chronique hémolytique. Le taux de Lactate Déshydrogénase peut ainsi être augmenté, tout comme celui des Gamma GT, des ALAT, des ASAT (Danek et al. 2001). Pour ces derniers paramètres les mêmes auteurs précisent que certains patients concernés avaient bénéficié d'un traitement par carbamazépine.

L'électromyogramme montre des vitesses de conduction normales, avec une diminution des potentiels d'actions sensitifs et des amplitudes motrices, le tout signant une axonopathie motrice, mais on peut également rencontrer des axonopathies sensitives (Witt T et al. 1992). Pour Danek et al. 2001, de telles lésions coexistent parfois avec des lésions myopathiques.

La biopsie du nerf sural met à jour une diminution du nombre d'axones et une démyélinisation (Danek et al. 2001). Hardie et al. en 1991, dans leur description d'un cas féminin retrouvent une diminution du nombre des fibres myélinisées de grand diamètre.

La biopsie musculaire objective habituellement une myopathie aspécifique modérée, comparable à celle rencontrée dans la myopathie de Duchenne (Witt et al. 1992). Une légère composante neurogène est possible (Danek et al. 2001).

La tomодensitométrie cérébrale et l'I.R.M. cérébrale peuvent retrouver : une atrophie des noyaux caudés (Ho et al. 1996), une atrophie cérébrale diffuse (Danek et al. 2001), un hypo signal T2 sur la partie latérale du putamen, un hyper signal T2 au niveau de la substance blanche. Le PET scan, l'imagerie par émission de photons et positron peuvent objectiver une baisse en récepteur D2 à la dopamine au niveau du striatum, une diminution du métabolisme glucidique des noyaux caudés.

(3) *Evolution et traitement.*

L'évolution de la maladie est progressive. Les troubles cardio-vasculaires, les mouvements anormaux, les signes psychiatriques et la possible dysautonomie conditionnent plus le pronostic vital que l'affection hématologique qui ne nécessite pas de transfusion (Danek et al. 2001).

Le traitement repose sur une prise en charge symptomatique conventionnelle des crises comitiales, des troubles psychiques et des troubles cardiaques.

d) *L'atrophie dentato rubro pallido luisienne.*

C'est une affection très rare de transmission autosomique dominante, survenant à l'adolescence ou à l'âge adulte .Elle est liée à une extension de triplets CAG au niveau du bras court du chromosome 21 (De Yebenes et al.1997).

Le tableau clinique est fait d'un syndrome choréique, de myoclonies, d'épilepsie, d'ataxie cérébelleuse, de démence.

L'exploration anatomopathologique révèle une perte neuronale avec gliose au niveau des noyaux : dentelé, rouge, de la partie externe du pallidum, sous thalamique (Mark 1997).

e) La chorée héréditaire juvénile chronique.

Sa prévalence est actuellement supérieure à un pour 500 000 habitants (Delwaide et al.1995). C'est une forme familiale de chorée, précoce, non progressive, et ne s'accompagnant pas de troubles mentaux. La transmission est autosomique dominante. La maladie débute avant l'âge de 10 ans.

Les mouvements anormaux sont comparables à ceux rencontrés dans la chorée de Huntington, et peuvent affecter la face, le tronc et les membres. Les chutes sont fréquentes. Il n'existe pas de dysarthrie. Certains patients présentent des fluctuations du tonus musculaire, un tremblement intentionnel. Dans cette pathologie, l'intelligence est normale.

f) La Choréo – athétose familiale paroxystique.

(1) *La Choréo – athétose paroxystique de Mount et Reback.*

Cette affection est caractérisée par des mouvements d'allure ballique, choréique ou dystonique faisant suite à une période d'aura faite d'anxiété et/ou de paresthésies (Delwaide et al.1995). Elle s'accompagne de chute. Il n'existe pas de perte de connaissance ou de perte d'urine. La durée de la crise est variable de quelques minutes à quelques heures. Les facteurs déclenchants sont certains aliments (café, thé, alcools), les stress, la fatigue, certains médicaments.

La transmission se fait sur un mode autosomique dominant. L'âge de début est inférieur à 10 ans.

Les examens para cliniques ne montrent qu'un léger élargissement des ventricules cérébraux.

(2) *La choreo – athétose kinésigénique paroxystique.*

Les mouvements anormaux sont comparables à ceux de l'entité précédente, mais ils sont souvent unilatéraux et provoquent moins de chutes.

La durée de la crise est en général inférieure à 5 minutes. Il peut survenir jusqu'à 100 crises par jour.

Le début se fait entre 10 et 20 ans (Delwaide et al.1995). La transmission est autosomique dominante. Cette affection est surtout fréquente au Japon.

2. Maladies génétiques dans lesquelles la chorée est parfois présente.

a) Le syndrome de Lesh-Nyan.

C'est une affection liée à l'X, au mode de transmission récessif (Delwaide et al.1995).

Elle est due à un trouble du métabolisme des purines, avec diminution de l'activité de l'hypoxantine-guanine phosphoribosyltransférase. Il existe une mutation du troisième exon du gène codant pour cet enzyme.

L'affection survient vers 6-12 mois (De Yebeles et al. 1997) et se caractérise par un retard mental, des automutilations, une choréo-athétose, une spasticité, le tout se développant progressivement. Il existe également une lithiase urinaire, des accès goutteux et des tophus. Le bilan biologique retrouve une hyperuricémie et une hyperuricurie (De Yebeles et al. 1997).

b) La maladie de Wilson ou dégénérescence hépatolenticulaire.

Cette affection survient à l'âge adulte .Elle est due à une anomalie située sur le chromosome 13 et se transmet sur un mode autosomique récessif. Elle est liée à un trouble du métabolisme du cuivre par déficit en protéine porteuse de celui-ci, la céruléoplasmine. Les atteintes tissulaires sont liées à une accumulation du cuivre (De Yebenes et al.1997).

Le tableau clinique se compose d'atteinte hépatique, de dystonies, de rigidité, de tremblement intentionnel. Les dépôts de cuivre au niveau oculaire sont responsables des anneaux de Kaiser-Fleischer.

Dans certaines formes discrètes ou à début tardif, on peut voir des mouvements choréo-athétosiques des mains et de la tête.

c) Le syndrome de Gilles De La Tourette.

De transmission autosomique dominante avec un pattern d'expression phénotypique variable et une pénétrance spécifique au sexe, ce syndrome survient habituellement entre 2 et 15 ans, avec un sex ratio de 3/1(Gonce M. (1999)). Certains cas sont liés à un gène localisé sur le chromosome 18q22.1 (Martin 1995).

La prévalence actuelle est comprise entre 0,1 et 1 pour mille habitants.

Les signes cliniques comprennent des tics moteurs et/ou vocaux. Les tics moteurs prédominent habituellement au niveau de la face, mais peuvent intéresser toute partie du corps. Ils sont réputés brusques et rapides mais apparaissent parfois plus lents, plus soutenus, toniques, et sont alors appelés « tics dystoniques ».

Ces tics sont régulièrement associés à des troubles du comportement :

- La moitié des patients présente un trouble obsessionnel compulsif.
- 50 à 60% présentent des troubles de l'attention avec hyperactivité.

Les examens biologiques lorsqu'ils sont pratiqués sont normaux, à l'exception de l'étude du liquide céphalo-rachidien qui montre une diminution du taux de base d'acide homovanillique (principal métabolite de la dopamine).

L'imagerie par résonance magnétique ainsi que la tomодensitométrie cérébrale sont sans particularité.

Les connaissances actuelles suggèrent l'implication d'un dysfonctionnement d'un noyau gris central, du cortex préfrontal, et du système limbique.

d) La maladie de Hallervorden-Spatz.

Elle débute à l'adolescence ou chez le jeune adulte.

De transmission autosomique récessive, c'est une maladie lysosomale de surcharge, caractérisée par des dépôts de fer dans les ganglions de la base (le pallidum, la zone réticulée et le locus niger). Le gène de la maladie a été localisé sur le chromosome 20p13. Il est responsable de la synthèse de la panthoténate kinase 2, déficitaire lorsque le gène est muté.

Les signes cliniques sont une chorée avec difficulté à la marche, parfois une dystonie. Il peut également apparaître des troubles posturaux, une spasticité liée à une atteinte des faisceaux cortico-spinaux ou une atteinte extrapyramidale. Il existe des crises d'épilepsies, des troubles psychiques avec déficience mentale et démence progressive, une dysarthrie constante et sévère.

Ce tableau s'accompagne d'une rétinite pigmentaire.

Le bilan biologique retrouve des lipoprotéines, une sidérémie, une ferritinémie, un métabolisme ferrique normaux. Dans de très rares cas une acanthocytose a été observée.

Le diagnostic positif comprend (Oertel et al.1997):

- Trois éléments indispensables :
 - survenue dans les 20 premières années.
 - Une évolution progressive.
 - Une atteinte extrapyramidale.

- Au moins deux signes parmi les suivants :

- Une atteinte pyramidale.
- Une détérioration mentale progressive.
- Une hypodensité des ganglions de la base sur les clichés d'IRM, avec image en « Œil du tigre » au niveau du globus pallidus.
- La notion d'épilepsie.
- Une rétinite pigmentaire ou une atrophie optique.
- La notion d'antécédents familiaux.
- La présence de cytosomes anormaux dans les lymphocytes circulants, et l'existence d'histiocytes « sea blue » au niveau de la moelle épinière.

e) Le syndrome H.A.R.P.

Il est défini par l'association :

- Hypoprébétalipoprotéïnémie.
- Acanthocytose.
- Rétinite pigmentaire.
- Dégénérescence du Pallidum.

Pour Higgins et al. (1992), cette affection est cliniquement comparable à la maladie de Hallervorden-Spatz. Il existe cependant une prédominance des dyskinésies bucco faciales avec automutilation, une atteinte plus marquée du langage.

Le bilan biologique retrouve à la différence de la maladie de Hallervorden-Spatz, une présence variable d'acanthocytes, avec une hypo prébétalipoprotéïnémie. L'imagerie par Résonance Magnétique met là aussi en évidence une hypodensité des ganglions de la base, avec image en « Œil du tigre » au niveau du globus pallidus.

Les mêmes auteurs ont rassemblé six cas répondant à cette définition, mettant à jour les points communs suivant :

- Apparition de troubles neurologiques avant la scolarisation.
- Mouvements anormaux dans l'enfance.
- Rétinopathie.
- Hypoprébétalipoprotéïnémie mise en évidence seulement après une électrophorèse des lipoprotéines à haute résolution.
- Décès avant l'âge adulte.

Orrell et al. 1995, décrivent trois autres cas avec des âges de survenue plus tardifs. Pour eux ce syndrome se définit surtout comme une maladie de Hallervorden-Spatz accompagnée d'acanthocytose.

f) L'ataxie télangiectasie.

De transmission autosomique récessive et occasionnée par un gène localisé sur le chromosome 11q22.3-q23.1 (Martin et al. 1995), elle est caractérisée par la survenue dans l'enfance d'une ataxie tronculaire progressive avec télangiectasie auriculaire et oculaire, associées à des infections respiratoires à répétition liées à un déficit en IgA et une augmentation des risques de néoplasies (De Yebenes et al. 1997).

g) Le spasme de torsion, « dystonia musculorum deformans » ou maladie d'Oppenheim.

La transmission est ici de deux types : autosomique récessive rencontrée chez les juifs Ashkénazes, dominante dans d'autres ethnies. La dystonie y est parfois associée à une choréo-athétose. Le gène responsable se situe sur le chromosome 9p34 (Martin 1995).

h) La maladie de Pelizeus-Merzbacher.

Elle est de deux types :

- I, liée à l'X avec un début dans l'enfance.
- II, liée à l'X ou autosomique récessif, avec retard psychomoteur important.

Les signes cliniques sont, un nystagmus, des mouvements de la tête qui se mobilise de droite à gauche, puis une ataxie, une dystonie, une spasticité et des mouvements choréiques. Cette affection est due à un déficit en lipoprotéines.

La tomodensitométrie cérébrale retrouve une dilatation ventriculaire et une atrophie cérébelleuse (Delwaide et al.1995).

3. Les chorées acquises ou symptomatiques.

a) Infectieuses et inflammatoires.

(1) *La chorée de Sydenham.*

Décrite pour la première fois en 1686, elle survient habituellement entre 6 et 15 ans. Le début est insidieux. Le sex ratio est de 1/2 (Mark, 1997).

L'étiologie est infectieuse, secondaire à une infection par un streptocoque bêta hémolytique du groupe A.

La pathogénie est expliquée par une parenté antigénique entre un antigène streptococcique et certains neurones des noyaux gris centraux. Ces derniers sont atteints par des anticorps circulants à la faveur d'une perméabilité de la barrière hémato-encéphalique lors d'une encéphalite modérée.

(a) Clinique.

Le début est marqué par des troubles du comportement qui peuvent en imposer pour un état névrotique: irritabilité, labilité émotionnelle...

Après une ou plusieurs semaines apparaissent des mouvements anormaux involontaires, brusques, incoordonnés, sans finalité, arythmiques, d'intensité variable. Ils intéressent la face et les membres supérieurs, parfois les membres inférieurs (ce qui est dénommé « Danse de Saint-guy »), et s'accompagnent d'hypotonie.

La chorée-acanthocytose.

(b) Para clinique.

Le diagnostic repose sur la présence à taux élevés dans le sang d'ASLO et d'AC anti-Streptodornase, mais ce taux est parfois normal.

L'électroencéphalogramme est souvent anormal.

(c) Evolution.

Le pronostic est en général favorable avec une guérison complète en moins de six mois. Des séquelles comportementales et motrices sont cependant possibles.

(d) Traitement.

Le traitement étiologique repose sur la pénicilline avec adjonction selon les écoles d'une corticothérapie dans les formes sévères et fébriles.

Les neuroleptiques sont utilisables pour le traitement symptomatique.

(2) *Les encéphalites.*

La plupart peuvent s'accompagner de mouvements de type choréique en phase aiguë. Sont citées dans la littérature l'encéphalite de Von Economo, la panencéphalite sclérosante subaiguë, les encéphalites survenant lors de la rougeole, de la varicelle, de la coqueluche, des oreillons, de la typhoïde (Delwaide et al. 1995).

**(3) *Le Lupus Erythémateux Aigu Disséminé et
Le syndrome des anticorps anti-phospholipides.***

La chorée survient plus fréquemment dans les L.E.A.D. à début précoce. Elle peut en être le révélateur. Elle a également été décrite dans le syndrome des anticorps anti-phospholipides (Delwaide et al. 1995, Mark et al. 1997).

La pathogénie fait là aussi appel à des phénomènes auto-immuns, avec des anticorps dirigés contre des neurones des noyaux gris centraux.

(4) *Autres.*

Des syndromes choréiques ont également été décrits au cours d'endocardite bactérienne, de neurosyphilis, de tuberculose notamment dans le cadre du SIDA, de sclérose en plaques, d'endocardite bactérienne.

b) *La chorée de la grossesse.*

Elle survient le plus souvent chez la primipare jeune, dans la première moitié de la gestation.

La physiopathologie met en jeu des phénomènes auto-immuns avec réactivation voire apparition de novo d'une chorée de Sydenham (Delwaide et al.1995).

La symptomatologie disparaît à la fin de la grossesse.

c) Les chorées d'origine toxique.

Dans le cadre de l'éthylisme chronique un syndrome choréique apparaît, dans quatre circonstances (Delwaide et al. 1995, Mark et al. 1997):

- Une hypomagnésémie qui rentre alors dans le cadre d'une encéphalopathie hépatique avec spasmes tétaniformes.
- Lors d'une dégénérescence hépatique et cérébrale.
- Chez des patients porteurs d'un shunt porto cave.
- Lors d'une intoxication chronique sans atteinte hépatique.

Autres toxiques :

Le monoxyde de carbone, le mercure, le manganèse, le thallium, le toluène sont parfois responsables de syndrome choréiques.

d) Les chorées d'origine médicamenteuse.

Elles sont le plus souvent secondaires à la prise de neuroleptiques et de L-dopa.

Un syndrome choréique peut parfois être associé à la prise d'un contraceptif oral, et la physiopathologie est alors comparable à celle de la chorée de la grossesse.

Certains auteurs ont rapporté l'apparition de syndromes choréiques chez des patients suivants un traitement par méthadone.

e) Métaboliques et endocriniennes.

Les affections endocriniennes suivantes peuvent être responsables de mouvements choréiques (Delwaide et al.1995, Mark et al.1997):

- L'hyperthyroïdie.
- La polycythemia vera : elle survient en général vers 50 ans et se caractérise par une splénomégalie, une érythrose du visage, une hyperviscosité responsable de phénomènes comparables à ceux rencontrés dans les chorées vasculaires.
- La maladie d'Adisson.
- L'hypoparathyroïdie.

Les désordres métaboliques impliqués dans la survenue de syndrome choréique sont :

- L'hypo ou l'hyperglycémie.
- Les déficits en vitamine B1, B6 ou B12.
- L'insuffisance rénale.
- L'hypocalcémie.
- L'hypomagnésémie.
- L'hypo ou l'hyper natrémie. Il est à noter que la correction trop rapide des ces troubles peut faire redouter la survenue du myélinolyse centro-pontine, elle-même cause de chorée.

f) Les chorées d'origine vasculaire.

Elles surviennent dans le même contexte clinique que le mouvement ballique et la frontière entre ces deux entités nosologiques est alors floue.

Ce type de mouvements anormaux survient lors d'atteintes ischémiques ou hémorragiques des noyaux gris centraux, complique des malformations artérioveineuses, le L.E.A.D. avec vascularite, le purpura rhumatoïde d'Enoch-Schoenlein, les polycythémies par hyperviscosité (Delwaide et al.1995, Mark et al.1997).

Les auteurs anglo-saxons ont décrit une autre entité, la « post-pump chorea », qui est une chorée survenant au décours d'une intervention chirurgicale sous hypothermie profonde chez des enfants (Mark et al.1997).

Le mouvement ballique se distingue du mouvement choréique par une amplitude plus marquée du geste involontaire. C'est le seul mouvement anormal qui soit en rapport avec la lésion d'un noyau spécifique : Le corps de Luys controlatéral, ses afférences ou ses efférences (Delwaide et al.1995).

L'hémiballisme se définit comme un mouvement involontaire, consistant dans le « lancement » d'un membre, rapide et ample, sans rythme, de manière imprévisible et non stéréotypé. Il intéresse les muscles proximaux et les ceintures, les muscles fléchisseurs et ceux responsables de la rotation externe.

Les principales différences entre le ballisme et la chorée sont l'amplitude du mouvement, l'absence dans la chorée de lésions d'un noyau spécifique, et le caractère parfois transitoire du mouvement ballique en raison de son origine vasculaire.

g) Les chorées d'origine tumorale et traumatique.

Les tumeurs en cause sont primitives ou secondaires. Elles ont le plus souvent une localisation striatale ou thalamique. Il a été rapporté des chorées d'origine paranéoplasique.

Les traumatismes crâniens peuvent parfois être cause de syndromes choréiques.

h) La chorée sénile.

Cette dernière entité est controversée. Elle débute après 60 ans. Sans étiologie apparente, elle survient chez des individus sans antécédent familial et ne s'accompagne pas de troubles mentaux la plupart du temps.

Les mouvements choréiques intéressent initialement les membres, puis se généralisent. Les lésions histologiques constatées concernent surtout le striatum (Delwaide et al.1995, Mark et al.1997).

4. Synthèse.

En pratique courante, seules quelques maladies ont des présentations cliniques et para cliniques comparables à la neuro-acanthocytose, et constituent les diagnostics différentiels les plus discutés (Tableau 3, d'après Sorrentino et al. 1999, De Yebenes et al. 1997, Martin 1995).

La chorée-acanthocytose.

	Chorée-acanthocytose	Syndrome de Bassen et Kornszweig	Syndrome de MacLeod	Syndrome H.A.R.P.	Maladie de Wilson	Syndrome de Gilles De La Tourette	Syndrome de Lesh-Nyan	Maladie de Huntington
âge de survenue	jeunes adultes	enfants et jeunes adultes	jeunes adultes	Enfants	enfants et jeunes adultes	enfants	enfants	jeunes adultes
Mode de transmission	AR++, AD, Sporadique	AR	Récessif lié à l'X	AR	AR	AD	Récessif lié à l'X	AD
Dyskinésies Bucco-Faciales	+	-	+/-	+	+/-	+/-	+/-	+/-
Mutilation	+	-	-	+	-	-	+	-
Neuropathie périphérique	+	+	+	-	-	-	-	-
Acanthocytose	+	+	+	+	-	-	-	-
Elévations des C.P.K.	+	-	+	-	-	-	-	-
A- ou Hypo-prébétalipoprotéinémie	-	+	-	+	-	-	-	-
Rétinite pigmentaire	-	+/-	-	+	-	-	-	-
Phénotype MacLeod	-	-	+	-	-	-	-	-
Déficit en vitamine E	-	+	-	-	-	-	-	-
Absence de céruloplasmine	-	-	-	-	+	-	-	-
Dégénérescence des noyaux caudés	+	-	+	-	-	-	-	+
dégénérescence pallidale	-	-	-	+	-	-	-	+/-
Extension des triplets CAG	-	-	-	-	-	-	-	+
Localisation chromosomique	9q21-q22	2	Xp21	2p24	13	+/-18q22.1	X	4p16.3

Tableau 3: Synthèse des signes cliniques et para cliniques de la chorée-acanthocytose et de ses principaux diagnostics différentiels.

Etant donné le mode de présentation variable du syndrome de Levine et Critchley, la recherche d'acanthocytes doit également être effectuée chez des patients présentant des tics, un syndrome parkinsonien, une dystonie atypique, une épilepsie, des troubles psychiatriques ou une neuropathie périphérique.

Pour mémoire, il existe quelques cas sporadiques d'association d'une acanthocytose avec d'autres désordres neurologiques : en effet, Il a été rapporté exceptionnellement un cas d'encéphalopathie mitochondriale de type MELAS (Ferrer et al.1990), ainsi qu'une pycnocytose infantile (Biemer 1980), associés à une acanthocytose des érythrocytes.

I. Traitement.

1. Médicamenteux.

Le traitement de la chorée-acanthocytose est uniquement symptomatique (Delwaide et al. 1995, Oertel et al. 1997).

De manière générale, l'halopéridol à faible dose est la drogue de choix pour lutter contre les mouvements choréiques, et les phénothiazines peuvent également être utiles (Delwaide et al ,1995).

Wihl et al, (2001), rapportent une amélioration transitoire des mouvements anormaux avec un traitement par clozapine après échec du traitement neuroleptique de première intention. Pour ces mêmes auteurs le traitement médical avec les neuroleptiques n'est pas satisfaisant à long terme dans cette affection.

La L-dopa à forte dose est inefficace sur le syndrome parkinsonien dans l'étude de Spitz et al. (1985).

Il a été décrit à une seule reprise par Brenes et al. en 1990 (cités par Asano et al. 1990), la disparition des signes neurologiques et la normalisation du temps de lyse du glycérol des érythrocytes, initialement très court, après utilisation d'un antagoniste calcique (verapamil) dans la chorée-acanthocytose, étayant l'hypothèse d'une élévation de la perméabilité de la membrane érythrocytaire aux ions calcium dans cette affection.

2. Chirurgical.

La thalamotomie a des effets bénéfiques sur différents syndromes hyperkinétiques comme la chorée, la dystonie, l'hémiballisme, les dyskinésies induites par la dopamine (Burbaud et al, 2002).

Trois essais de stimulation cérébrale profonde chez des patients porteurs de neuro-acanthocytose ont été publiés à ce jour:

- L'implantation d'électrodes dans la partie interne du globus pallidus rapportée par Wihl et son équipe en 2001, n'a pu améliorer le syndrome choréique.
- Fujimoto et al en 1997 font état de l'efficacité d'une pallidotomie postéro ventrale bilatérale sur le syndrome hyperkinétique chez un patient porteur de chorée-acanthocytose.
- Bourbaud et al en 2002 ont réussi à améliorer les spasmes tronculaires d'un patient atteint, par stimulation bilatérale à haute fréquence du noyau ventral postérieur du thalamus.

III. DISCUSSION

Le malade dont nous avons rapporté l'observation répond aux critères diagnostiques de la chorée- acanthocytose :

Les symptômes ont débuté à l'âge adulte, avec un début caractérisé par l'apparition de mouvements choréiques et de crises comitiales, qui sont, respectivement, des signes initiaux dans 58% et 28% des cas pour Kuroiwa et al. (1984).

Les mouvements anormaux sont caractérisés par une chorée avec dyskinésies bucco-faciales et mutilation des joues, ces dernières étant habituelles dans cette affection (Ferrer et al. 1990).

Dès la première consultation on note une neuropathie périphérique, caractérisée par une aréflexie ostéo-tendineuse généralisée, complétée ensuite par une amyotrophie de la partie distale des membres inférieurs. Cette neuropathie périphérique est comme nous l'avons signalé la deuxième manifestation clinique par ordre de fréquence dans la neuro-acanthocytose.

Les signes para cliniques du diagnostic positif sont : une acanthocytose, une élévation persistante des CPK, un bilan lipidique normal.

Il n'existe pas d'atrophie des noyaux caudés sur les clichés d'imagerie, mais la tomодensitométrie d'août 1999 a mis en évidence un élargissement des ventricules latéraux, aspect habituellement rapporté dans les comptes-rendus d'anatomopathologie cérébrale.

La ponction lombaire, l'électroencéphalogramme, les biopsies neuromusculaires sont à considérer comme normaux dans l'observation de M. FAN., et ceci n'exclut pas le diagnostic de chorée-acanthocytose.

Les diagnostics différentiels de la chorée-acanthocytose ont pu être éliminés :

- L'absence d'Ag du groupe Kell sur la membrane des hématies exclut un syndrome de MacLeod.
- Le bilan lipidique et le dosage de vitamine E sont normaux, éliminant un syndrome de Bassen et Kornzweig ou abétalipoprotéinémie.
- L'absence de rétinite pigmentaire, d'hypoprébétalipoprotéinémie, d'aspect en « en Œil du Tigre » du pallidum à l'IRM cérébrale, excluent un syndrome H.A.R.P.
- La normalité du fond d'œil, l'absence d'anomalie du pallidum à l'IRM et l'âge de survenue des symptômes ne sont pas en faveur d'une maladie de Hallervorden-Spatz.

- La recherche de l'expansion des triplets CAG est négative excluant une maladie de Huntington.
- La sémiologie clinique présentée par M. FAN. et surtout les perturbations biologiques mises en évidence permettent de récuser l'éventualité d'un syndrome de Gilles de la Tourette.
- La cuprémie est normale écartant une maladie de Wilson.
- Le dosage des acides organiques urinaires étant sans particularité, l'existence d'une encéphalopathie mitochondriale peut être écartée.
- Le bilan métabolique, endocrinien et sérologique, les dosages d'ASLO, d'Ac anti-nucléaires, d'Ac anti-DNA natif, d'Ac anti-phospholipides sont normaux, permettant d'éliminer l'essentiel des étiologies acquises de chorée.

Certains aspects de l'observation de M. FAN. méritent de plus d'être soulignés :

Selon l'entourage de celui-ci, il est le seul individu atteint dans sa famille et la sémiologie présenté par son demi-frère, ne permet pas à l'heure actuelle d'affirmer que nous sommes en face d'un nouveau cas de chorée-acanthocytose. Ceci est compatible avec une forme sporadique de la maladie, forme qui a déjà été rapportées par Kuroiwa et al. en 1984.

Le père de Mr FAN. n'étant pas connu, ce dernier est peut-être issu d'une union consanguine. On pourrait par conséquent avancer l'hypothèse d'une transmission autosomique récessive, et seule l'apparition de nouveau cas, la recherche d'acanthocytes chez les autres membres de la famille avec une étude génomique dans des conditions d'éthique précise permettront de répondre à ces interrogations.

Mis à part un syndrome dépressif réactionnel, il n'a pas été mis en évidence dans notre observation de troubles psychiatriques vrais, comme dans la moitié des cas de syndrome de Levine et Critchley (Ferrer et al. 1990). Les vocalisations parfois perçues avant la parole, ne nous paraissent pas en rapport avec des troubles du comportement mais semblent plutôt être le reflet d'une dystonie des muscles laryngo-trachéaux.

L'existence d'une incontinence urinaire et fécale dans la chorée-acanthocytose n'a, à notre connaissance, jamais été rapportée dans la littérature, tout comme la limitation du regard vers le haut.

L'existence de pieds creux bilatéraux a déjà été rapportée à plusieurs reprises (Aminoff 1972, Bird et al. 1978, Alonso et al. 1989).

Bien qu'un signe de la roue dentée ait été décrit en juillet 2000, le suivi du patient n'objective pas l'installation d'un syndrome parkinsonien. Même si pour certains auteurs l'installation d'une akinéto-hypertonie est fréquente (Spitz et al. 1985, Yamamoto et al. 1982 et Hardie et al. 1991), elle n'est cependant pas la règle (Hardie et al. 1991).

L'électromyogramme retrouve une légère baisse des PAS suraux, signant une neuropathie sensitive débutante. Waine-Massey et al. 1985 et Massey et al. 1986, ont rapporté des atteintes identiques dans la chorée-acanthocytose, bien que dans celle – ci est habituellement mis en évidence une poly-neuropathie sensitivomotrice de type axonal, à point de départ distal (Vita et al. 1989). Cependant, cet examen n'a été pratiqué qu'une seule fois, moins de deux ans après le début de la maladie, alors que les signes de neuropathie, initialement caractérisés par une aréflexie osteo-tendineuse, se sont complétés plus tard avec l'apparition de l'amyotrophie des membres inférieurs. On peut donc supposer qu'un second électromyogramme, s'il était pratiqué, attesterait d'une symptomatologie électrophysiologique plus riche et peut-être plus conforme aux descriptions des cas déjà recensés, tout comme les biopsies neuromusculaires et l'imagerie médicale, puisque cette affection neurodégénérative évolue de manière progressive.

L'acanthocytose n'a été mise en évidence que plusieurs années après le début des symptômes, comme ceci a déjà été décrit (Sorrentino et al. 1999). Il apparaît ainsi clairement que :

- La recherche d' acanthocytes doit être répétée devant un tableau clinique évocateur de neuro-acanthocytose.
- Cette recherche doit être envisagée devant toute forme de syndrome choréique avec ou sans histoire familiale, comme le préconise Serra et al. 1986.

Cependant, l'étiologie la plus fréquente de syndrome choréique étant la maladie de Huntington, il est impératif d'effectuer une recherche de l'expansion des triplets CAG devant toute forme de chorée avec acanthocytose. Ce diagnostic génique, s'il est négatif confirmera le diagnostic de chorée-acanthocytose, bien que 2% des patients atteints de maladie de Huntington aient une recherche génique négative (Brisard, 1994).

Une recherche d'acanthocytose s'impose également, nous l'avons vu, devant des tableaux de maladie de Huntington avec amyotrophie et d'amyotrophie spinale avec chorée (Ferrer et al. 1990).

Enfin, n'oublions pas qu'un gène responsable de chorée-acanthocytose, de transmission autosomique récessive a été identifié sur le chromosome 9q21-22. La recherche de mutations de ce gène, bien que non réalisable en pratique courante pour l'instant, est amenée à devenir l'argument principal du diagnostic positif dans cette affection.

Conclusion

La chorée-acanthocytose est une affection neurodégénérative rare, d'évolution progressive, apparaissant chez le jeune adulte. Même si la transmission de la maladie est variable, celle-ci se fait le plus souvent sur un mode autosomique récessif.

Le gène responsable de ces formes autosomiques récessives a été récemment mis en évidence sur le chromosome 9q21-q22. Il code pour une protéine aux fonctions non encore élucidées, appelée « Choréine ».

Les signes cliniques comprennent essentiellement des mouvements anormaux caractérisés par un syndrome choréique et dystonique avec des dyskinésies bucco faciales et des mutilations bucco linguales, une neuropathie périphérique avec aréflexie ostéo-tendineuse, une amyotrophie, des crises d'épilepsie, une démence de type sous-cortico-frontal. Certains auteurs rapportent également l'installation progressive d'un syndrome akineto-hypertonique.

Du point de vue biologique, l'acanthocytose, bien que très fréquente, peut apparaître tardivement voire, exceptionnellement, manquer. La morphologie des érythrocytes est imputable à une anomalie des protéines transmembranaires. Le bilan lipidique est toujours normal et l'élévation persistante des CPK est habituelle.

L'imagerie retrouve une atteinte de la tête des noyaux caudés.

Les atteintes histologiques consistent en une perte neuronale au niveau du noyau caudé, moins marquée au niveau du putamen et du pallidum. Il existe une raréfaction fréquente des neurones des cornes antérieures, une atteinte neurogène au niveau des biopsies musculaires, une axonopathie à point de départ distal sur les biopsies nerveuses.

Le praticien doit garder en mémoire l'éventualité de cette affection dans sa démarche diagnostique devant un syndrome choréique, démarche qui doit, par ailleurs, toujours comprendre une recherche de la maladie de Huntington, et espérons que, dans l'avenir, la recherche du gène impliqué dans la chorée-acanthocytose permettra de porter plus aisément le diagnostic de celle-ci, et d'envisager alors des mesures thérapeutiques adéquates.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALONSO ME, TEIXEIRA F, JIMENEZ G, ESCOBAR A.: Chorea-acanthocytosis: report of a family and neuropathological study of two cases. Can J Neurol Sci. 1989 Nov;16(4):426-31.
2. AMINOFF, M. J. : Acanthocytosis and neurological disease. Brain 95: 749-760, 1972.
3. ASANO K, OSAWA Y, YANAGISAWA N, TAKAHASHI Y, OSHIMA M.: Erythrocyte membrane abnormalities in patients with amyotrophic chorea with acanthocytosis. Part 2. Abnormal degradation of membrane proteins. J Neurol Sci. 1985 May;68(2-3):161-73.
4. ASANO K, OSHIMA M.: Protein extractabilities from the erythrocyte membranes in patients with chorea-acanthocytosis. Jpn J Exp Med. 1990 Dec;60(6):355-8.
5. BIEMER J.J.: acanthocytosis, biochemical and physiological considerations. Ann. Clin. Lab. Sci. 1980; 10:238-249.
6. BIRD, T. D.; CEDERBAUM, S. D.; VALPEY, R. W.; STAHL, W. L. : Familial degeneration of the basal ganglia with acanthocytosis: a clinical, neuropathological and neurochemical study. Ann. Neurol. 3: 253-258, 1978.

7. BOSMAN GJ, BARTHOLOMEUS IG, DE GRIP WJ, HORSTINK MW.:
Erythrocyte anion transporter and antibrain immunoreactivity in chorea-acanthocytosis. A contribution to etiology, genetics, and diagnosis. Brain Res Bull. 1994;33(5):523-8.
8. BRENES L.G., SANCHEZ M.I., ANTILLON A., Clin. Res. ,1990, 38, 93A.
9. BRIN M.F., BRESSMAN S.B., FAHN S., RESOR S.R., WEITZ J., SAGMAN D.L.: Chorea-acanthocytosis : clinical and laboratory features in five cases. Neurology , 1985; 35(suppl 1):110.
10. BRISARD L. : Association d'une chorée et d'une acanthocytose. A propos d'une observation, revue de la littérature et discussion. 56 pages. Th D : Médecine Générale : Bordeaux : 1994, 210 pages.
11. BROOKS D.J., IBANEZ V., PLAYFORD E.D., et al.: Presynaptic and post synaptic striatal dopaminergic function in neuroacanthocytosis: a positron emission tomographic study. Ann. Neurol. 1991; 30:166-171.
12. BUNN H.F. : Physiopathologies des anémies. Harrison 13^e édition, éditeurs Isselbacher K.J., Braunwald E., Wilson J.D., Martin J.B., Fauci A., Kasper D.L., Arnette édition, 1995, 2636 pages, 302 :1717-1721.

13. BURBAUD P., ROUGIER A., FERRER X., GUEHL D., CUNY E., ARNE P., GROSS CH., BIOULAC B. : Improvement of severe trunk spasms by bilateral high-frequency stimulation of the motor thalamus in a patient with chorea-acanthocytosis. *Movements Disorders* 17,issue 1: 204-207, 2002.
14. CAVALLI G., DE GREGORIO C., NICOSIA S., MELLUSO C., SERRA S.: Cardiac involvement in familial amyotrophic chorea with acanthocytosis: description of two new clinical cases. *Ann. Ital. Med. Int.* 1995 Oct-Dec; 10(4):249-52.
15. CLARK MR, AMINOFF MJ, CHIU DT, KUYPERS FA, FRIEND DS.: Red cell deformability and lipid composition in two forms of acanthocytosis: enrichment of acanthocytic populations by density gradient centrifugation, *J Lab Clin Med.* 1989 Apr;113(4):469-81.
16. COPELAND, B. R.; TODD, S. A.; FURLONG, C. E. : High resolution two-dimensional gel electrophoresis of human erythrocyte membrane proteins. *Am. J. Hum. Genet.* 34: 15-31, 1982.
17. CRITCHLEY E.M.R., CLARK D.B., WIKLER A.: Acanthocytosis and neurological disorder without abetalipoproteinemia, *Arch.Neurol*, 18: 134-140, 1968.

18. CRITCHLEY, E. M. R.; BETTS, J. J.; NICHOLSON, J. T.; WEATHERALL, D. J. : Acanthocytosis, normolipoproteinaemia and multiple tics. Postgrad. Med. J. 46: 698-701, 1970.
19. CRITCHLEY, E. M. R.; CLARK, D. B.; WIKLER, A. : An adult form of acanthocytosis. Trans. Am. Neurol. Assoc. 92: 132-137, 1967.
20. Danek A. et al.: MacLeod neuroacanthocytosis : genotype and phenotype. Ann. Neurol. 50: 755-764, 2001.
21. DE YEBENES J.G., BRIN M.F., MENA M.A.: neurochemical findings in neuro-acanthocytosis. Movements disorders, 1988, 3: 300-312.
22. DE YEBENES J.G., PERNAUTE R.S., TABERNERO C.: Symptomatic dystonias, chap. 33, dans Movements disorders: neurologic principles and practice, éditeurs Watts LR, Koller WC , McGraw Hill éditions, 1997, 779p, 455-475.
23. DELWAIDE P.J., GONCE M.: Chorée et ballisme.-editions techniques-Encyclopédie Médico Chirurgicale (Paris France), Neurologie, 17-010-B-10 ,1995 ,12p.
24. DIXIT S.N., SHARMA M., BEHARI M., AHUJA G.K.: Neuroacanthocytosis with pure chorea, J. Assoc Physicians India, 1993, 41 (9), 613.

25. DUBINSKY R.M., HALLET M., LEVEY R., DI CHORO G.: Regional brain glucose metabolism in neuro-acanthocytosis. Neurology, 1989; 39:1253-1255.
26. DUBOWITZ: Muscle disorders in childhood. Saunders édition, 1995:347.
27. DYCK P.J., KARNES J., LAIS A., LOFGREN E.P., STEVENS J.C. : Pathologic alterations of peripheral nervous system of humans, dans Peripheral neuropathy volume I , éditeurs Dyck P.J., Thomas P.K., Lambert E.H., Bunge R., W.B. Saunders company, Philadelphia, 1984, 760-870.
28. ELTERMAN D, WARBY S, COBURN B.: Pulling roots of the thorny chorea-acanthocytosis. Clin Genet. 2001 Oct; 60(4):266-7.
29. ESTES, J. W.; MORLEY, T. J.; LEVINE, I. M.; EMERSON, C. P. : A new hereditary acanthocytosis syndrome. Am. J. Med. 42: 868-881, 1967.
30. FAILLACE R.T., KINGSTON W.J., NANDA N.C., GRIGGS R.C.: Cardiomyopathy associated with the syndrom of amyotrophic chorea and acanthocytosis, Ann. Int. Med.; 96:616-617, 1982.
31. FEINBERG T.E., CIANCI C.D., MORROW J.S., PEHTA J.C., REDAN C.M., HUIMA T., KOROSHETZ W.J.: Diagnostic tests for chorea-acanthocytosis , Neurology; 41:1000-1006, 1991.

32. FERRER X., JULIEN J., VITAL C., LAGUENY A., TISON F. : La chorée-acanthocytose. Rev. Neurol.(Paris) 1990 ;146 :12,739-745.
33. FUJIMOTO Y, ISOZAKI E, YOCOCHI F, YAMAKAWA K, TAKAHASHI H, HIRAIN S: A case of chorea-acanthocytosis successfully treated with posteroventral pallidotomy. Rinsho Shinkeigaku 1997; 37:891-894.
34. GONCE M.: Tics et syndrome de Gilles de La Tourette. Encycl Méd Chir (Elevier, Paris), Neurologie, 17-059-C-10, 1999, 6p.
35. GUSELLA J.F., MACDONALD M.E.: Genetics and molecular biology of Huntington's disease, Chap. 34, dans Movements disorders: neurologic principles and practice, éditeurs Watts LR, Koller WC , McGraw Hill éditions, 1997,779p, 477-490.
36. HARDIE R.: Cerebral hypoperfusion and hypometabolism in chorea-acanthocytosis. Mov Disord. 1998 Sep;13(5):853-4.
37. HARDIE R.J., PULLON H.W.H., HARDING A.E., OWEN J.S., PIRES M., DANIELS G.L., IMAI Y., MISRA V.P., KING R.H.M., JACOBS J.M., TIPPETT P., DUCHEN L.W., THOMAS P.K., MARSDEN : Neuroacanthocytosis : a clinical , haematological and pathological study of 19 cases, 1991 , Brain 114:13-49.

38. HARDIE RJ: Acanthocytosis and neurological impairment – A review. Q.J. Med, 1989, 71:291-306.
39. HIGGINS J.J., PATTERSON M.D., PAPADOPOULOS N.M., BRADY R.O., PENTCHEV P.G., BARTON N.W.: Hypobetalipoproteinemia, acanthocytosis, retinis pigmentosa, and pallidal degeneration (HARP syndrom), Neurology; 42:194-198, 1992.
40. HIRAYAMA M, HAMANO T, SHIRATORI M, MUTOH T, KUMANO T, AITA T, KURIYAMA M. : Chorea-acanthocytosis with polyclonal antibodies to ganglioside GM1. J Neurol Sci. 1997 Oct 3;151(1):23-4.
41. HO M.F., CHALMERS R.M., DAVIS M.B., HARDING A.E., MONACO A.P. :A novel point mutation in the McLeod syndrome Gene inneuroacanthocytosis. Ann. Neurol. 1996; 39 : 672-675.
42. HOSOKAWA T., OMOTO K., KANASEKI T., SUGI Y., WAKAMATSU H., HAMAGUCHI K.: Studies on the erythrocyte membrane skeleton in a patient with chorea-acanthocytosis, theoretical speculation on the mechanism of neurological involvement. No To Shinkei 1992 Aug; 44(8): 739-44.
43. ITOGA E., KITO S., FUJITA H., KISHIDA T., YAMAMURA Y., KAMIYA K., MIWA S., MATSUMOTO N., HIROSHIGE Y. : A pedigree of amyotrophic chorea with acanthocytosis ,Saishin Igaku ,1979, 34:308-313.

44. IWATA M, FUSE S, SAKUTA M, TOYOKURA Y.: Neuropathological study of chorea-acanthocytosis. Jpn J Med. 1984 May;23(2):118-22.

45. KAGEYAMA Y., KODAMA Y., TADANO M., YAMAMOTO S., ICHIKAWA K : A case of chore-acanthocytosis with dilated cardiomyopathy and myopathy. Rinsho Shinkeigaku 2000 Aug; 40(8): 816-20.

46. KARTSOUNIS L.D., HARDIE R.J.: The pattern of cognitive impairments in Neuroacanthocytosis, a frontosubcortical dementia, Arch. Neurol., 1996, 53:77-80.

47. KAY M.B., GOODMAN J., LAWRENCE C., BOSMAN G.J.C.G.M. : Membrane channel protein abnormalities and autoantibodies in neurological disease. Brain. Res. Bull., 1990, 24:105-111.

48. Kay, M. M. B. : Band 3 in aging and neurological disease. Ann. N.Y. Acad. Sci. 621: 179-204, 1991.

49. KIHARA M., NAKASHIMA H., TAKI M., TAKAHASHI M., KAWAMURA Y. : A case of chorea-acanthocytosis with dysautonomia ; quantitative autonomic deficits using CASS. Autonomic Neuroscience:Basic and Clinical 97: 42-44, 2002.

50. KITO, S.; ITOGA, E.; KIROSHIGE, Y.; MATSAMOTO, N.; MIWA, S. : A pedigree of amyotrophic chorea with acanthocytosis. Arch. Neurol. 37: 514-517, 1980.

51. KORNHUBER H.H., DEECKE L.: Hirnpotentialänderungen bei Willkürbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen: Bereitschaftspotential und reafferente Potentiale. Pfluegers Arch Ges Physiol , 1965, 284:1-17.

52. KUROIWA Y, OHNISHI A, SATO Y, KANAZAWA I.: Chorea acanthocytosis: clinical pathological and biochemical aspects. Int J Neurol. 1984;18:64-74.

53. LEVINE I.M. , ESTES J.W. ;LOONEY J.M. : Hereditary neurological disease with acanthocytosis , a new syndrom. Arch. Neurol. 19: 403-409, October 1968.

54. LEVINE I.M., YETTRA M., STEFANINI M.: A hereditary neurological disorder with acanthocytosis, 1960, Neurology 10: 425.

55. LIMOS LC, OHNISHI A, SAKAI T, FUJII N, GOTO I, KUROIWA Y.: "Myopathic" changes in chorea-acanthocytosis. Clinical and histopathological studies. J Neurol Sci. 1982 Jul;55(1):49-58.

56. LIU SC, DERICK LH, DUQUETTE MA, PALEK J.: Separation of the lipid bilayer from the membran skeleton during discocyte – echinocyte transformation of human erythrocytes ghosts. Eur. J. Cell. Biol. 1989; 49 : 358-365.
57. MALANDRINI A, FABRIZI GM, PALMERI S, CIACCI G, SALVADORI C, BERTI G, BUCALOSSI A, FEDERICO A, GUAZZI GC.: Choreo-acanthocytosis like phenotype without acanthocytes: clinicopathological case report. A contribution to the knowledge of the functional pathology of the caudate nucleus. Acta Neuropathol (Berl). 1993;86(6):651-8.
58. MALANDRINI A, FABRIZI GM, TRUSCHI F, DI PIETRO G, MOSCHINI F, BARTALUCCI P, BERTI G, SALVADORI C, BUCALOSSI A, GUAZZI G.: Atypical McLeod syndrome manifested as X-linked chorea-acanthocytosis, neuromyopathy and dilated cardiomyopathy: report of a family. J Neurol Sci. 1994 Jun;124(1):89-94.
59. MARK M.H.: Other choreatic disorders, Chap. 38, dans Movements disorders: neurologic principles and practice, éditeurs Watts LR, Koller WC , McGraw Hill éditions, 1997,779p, 527-539.
60. MARSHALL F.J., SHOULSON I.: Clinical features and treatment of Huntington's disease, Chap. 35, dans Movements disorders: neurologic principles and practice, éditeurs Watts LR, Koller WC , McGraw Hill éditions, 1997,779p, 491-502.

61. Martin J.B. : Impact de la neurobiologie et de la génétique moléculaire sur la neurologie. Harrison 13^e édition, éditeurs Isselbacher K.J., Brauwald E., Wilson J.D., Martin J.B., Fauci A., Kasper D.L., Arnette édition, 1995, 2636 pages, 364: 2206-2211.
62. MASSEY J.M., WAYNE-MASSEY E., BOWMAN M.H.: Electromyographic characterization of neuropathy in chorea-acanthocytosis, 1986, Neurology, 36 (suppl 1): 116.
63. OERTEL W.H., MÖLLER J.C.: Other degenerative syndrome that cause Parkinsonism chap. 24, dans Movements disorders: neurologic principles and practice, éditeurs Watts LR, Koller WC , McGraw Hill éditions, 1997, 779p, 331-344.
64. OGAWA T., SEKI H., OKITA N., NOMURA H., TAKASE S.: A case of chorea-acanthocytosis associated with low glycohemoglobin A1c, Rinsho Shinkeigaku, Mar 1993, 33(3):344-346.
65. OHNISHI A, SATO Y, NAGARA H, SAKAI T, IWASHITA H, KUROIWA Y, NAKAMURA T, SHIDA K.: Neurogenic muscular atrophy and low density of large myelinated fibres of sural nerve in chorea-acanthocytosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1981 Jul;44(7):645-8.

66. OLIVIERI O, DE FRANCESCHI L, BORDIN L, MANFREDI M, MIRAGLIA DEL GIUDICE E, PERROTTA S, DE VIVO M, GUARINI P, CORROCHER R.: Increased membrane protein phosphorylation and anion transport activity in chorea-acanthocytosis. *Haematologica*. 1997 Nov-Dec;82(6):648-53.
67. ORRELL, R. W.; AMROLIA, P. J.; HEALD, A.; CLELAND, P. G.; OWEN, J. S.; MORGAN-HUGHES, J. A.; HARDING, A. E.; MARSDEN, C. D. : Acanthocytosis, retinitis pigmentosa, and pallidal degeneration: a report of three patients, including the second reported case with hypoprebetalipoproteinemia (HARP syndrome). *Neurology* 45: 487-492, 1995.
68. OSHIMA M, OSAWA Y, ASANO K, SAITO T.: Erythrocyte membrane abnormalities in patients with amyotrophic chorea with acanthocytosis. Part 1. Spin labeling studies and lipid analyses. *J Neurol Sci*. 1985 May;68(2-3):147-60.
69. PENNISSON-BESNIER I., LE GALL D., DUBAS F. : Comportement compulsif d'allure obsessionnelle (arithmomanie). Atrophie des noyaux caudés. *Rev. Neurol. (Paris)*, 1995 ; 148 :262-267.

70. RAMPOLDI L, DOBSON-STONE C, RUBIO JP, DANEK A, CHALMERS RM, WOOD NW, VERELLEN C, FERRER X, MALANDRINI A, FABRIZI GM, BROWN R, VANCE J, PERICAK-VANCE M, RUDOLF G, CARRE S, ALONSO E, MANFREDI M, NEMETH AH, MONACO AP.: A conserved sorting-associated protein is mutant in chorea-acanthocytosis. Nat Genet. 2001 Jun;28(2):119-20.
71. REQUENA CABALLERO I., ARIAS GOMEZ M., LEMA DEVESA C., SANCHEZ HERRERO J., BARROS ANGUEIRA F., COTON VILAS JC. : Autosomal recessive chorea-acanthocytosis linked to 9q21. Neurologia 2000 Mar; 15(3): 132-5.
72. Rinne J.O., DANIEL S.E., SCARAVILLI F., HARDING A.E., MARSDEN C.D. :Nigral degeneration in neuroacanthocytosis. Neurology 1994 ;44 :1629-1632.
73. ROSSE W., BUNN H.F. : Anémies hémolytiques. Harrison 13è édition, éditeurs Isselbacher K.J., Braunwald E., Wilson J.D., Martin J.B., Fauci A., Kasper D.L., Arnette édition, 1995, 2636 pages, 307 : 1743-1754.

74. RUBIO JP, DANEK A, STONE C, CHALMERS R, WOOD N, VERELLEN C, FERRER X, MALANDRINI A, FABRIZI GM, MANFREDI M, VANCE J, PERICAK-VANCE M, BROWN R, RUDOLF G, PICARD F, ALONSO E, BRIN M, NEMETH AH, FARRALL M, MONACO AP.: Chorea-acanthocytosis: genetic linkage to chromosome 9q21. Am J Hum Genet. 1997 Oct;61(4):899-908.
75. RUBIO JP, LEVY ER, DOBSON-STONE C, MONACO AP.: Genomic organization of the human galpha14 and Galphaq genes and mutation analysis in chorea-acanthocytosis (CHAC). Genomics. 1999 Apr 1;57(1):84-93.
76. SAKAI T, ANTOKU Y, IWASHITA H, GOTO I, NAGAMATSU K, SHII H.: Chorea-acanthocytosis: abnormal composition of covalently bound fatty acids of erythrocyte membrane proteins. Ann Neurol. 1991 Jun;29(6):664-9.
77. SAKAI T., MAWATARI S., IWASHITA H., GOTO I., KUROIWA Y. : Chorea-acanthocytosis ,Arch. Neurol. , 1981; 38 :335-338.
78. SATO Y., ONISHI A., TATEIHI J., ONIZUKA Y., ISHIMOTO S., IWASHITA H., KUROIWA Y., KANAZAWA I: An autopsy case of chorea-acanthocytosis. Special reference to the histopathological and biochemical findings of basal ganglia. No To Shinkei 1984 Feb; 36(2):105-11.

79. SERRA S., ARENA A., GUGLIOTTA A.M., GALIATIOTO S.:
Amyotrophic choreo-acanthocytosis: is it really a very rare disease? Ital J Neurol Sci 7, 1986: 521-524.
80. SERRA S., XERRA A., ARENA A.: Amyotrophic choreo-acanthocytosis: a new observation in Southern Europe. Acta Neurol Scand, 1986, 73: 481-486.
81. SHIBASAKI H, SAKAI T, NISHIMURA H, SATO Y, GOTO I, KUROIWA Y.: Involuntary movements in chorea-acanthocytosis: a comparison with Huntington's_chorea. Ann Neurol. 1982 Sep;12(3):311-4.
82. SOBUE G, MUKAI E, FUJII K, MITSUMA T, TAKAHASHI A.: Peripheral nerve involvement in familial chorea-acanthocytosis. J Neurol Sci. 1986 Dec;76(2-3):347-56.
83. SORRENTINO G, DE RENZO A, MINIELLO S, NORI O, BONAVIDA V.:
Late appearance of acanthocytes during the course of chorea-acanthocytosis. J Neurol Sci. 1999 Mar 1;163(2):175-8.
84. SOTANIEMI KA.: Chorea-acanthocytosis. Neurological disease with acanthocytosis. Acta Neurol Scand. 1983 Jul;68(1):53-6.

85. SPENCER S.E., WALKER F.O., MOORE S.A.: Chorea-amyotrophy with chronic hemolytic anemia :A variant of chorea-amyotrophy with acanthocytosis. Neurology 1987;37:645-649.

86. SPITZ, M. C.; JANKOVIC, J.; KILLIAN, J. M. : Familial tic disorder, parkinsonism, motor neuron disease, and acanthocytosis: a new syndrome. Neurology 35: 366-370, 1985.

87. SUNOHARA N., TAKAGI A., NONAKA I., SUGITA H., SATAYOSHI E.: Idiopathic hyperCKemia. Neurology 1984; 34, 544-547.

88. TAKASHIMA H, SAKAI T, IWASHITA H, MATSUDA Y, TANAKA K, ODA K, OKUBO Y, REID ME.: A family of McLeod syndrome, masquerading as chorea-acanthocytosis. J Neurol Sci. 1994 Jun;124(1):56-60.

89. TANAKA M, HIRAI S, KONDO S, SUN X, NAKAGAWA T, TANAKA S, HAYASHI K, OKAMOTO K.: Cerebral hypoperfusion and hypometabolism with altered striatal signal intensity in chorea-acanthocytosis: a combined PET and MRI study. Mov Disord. 1998 Jan;13(1):100-7.

90. TCHERNIA G.: Les acanthocytoses constitutionnelles et acquises.1967 In : Bernard J. ; Levy JP ; Varet B. (eds). Hématologie, pp 751-767. Flammarion . Paris.

91. TERAO S., SOBUE G., TAKAHASHI M., MIURA N., MITSUMA T., TAKEDA A., SAKAKIBARA T.: Disturbance of hypothalamic-pituitary hormone secretion in familial chorea-acanthocytosis, No To Shinkei, janvier 1995, 47(1):57-61.

92. UENO E., OGUCHI K., KANGUISAWA N.: Morphological abnormalities of erythrocyte membrane in the hereditary neurological disease with chorea, areflexia and acanthocytosis. A study with freeze fracture electron microscopy. J. Neurol. Sci., 1982; 56:89-97.

93. UENO S., MARUKI Y., NAKAMURA M., TOMEMORI Y., KAMAE K., TANABE H., YAMASHITA Y., MATSUDA S., KANEKO S., SANO A. : The gene encoding a newly discovered protein, chorein, is mutated in chorea-acanthocytosis. Nat Genet. 2001 Jun;28(2):121-2.

94. VANCE J.M., PERICAK-VANCE M.A., BOWMAN M.H., PAYNE C.S., FREDANE L., SIDDIQUE T., ROSES A.D., WAYNE-MASSEY E.: Chorea-acanthocytosis: A report of three new families and implications for genetic counselling, American Journal of Medical Genetics, 1987; 28: 403-410.

95. VAUGHAN H.G. JR, COSTA L.D., GILDEN L., et al: Identification of sensory and motor component of cerebral activity in simple reaction-time tasks. In Proceedings of the 73rd Convention of the American Psychological Association. Washington DC, American Psychological association, 1965, 179-180.

96. VILLEGAS A.; MOSCAT J.; VAZQUEZ A.; CALERO F.; ALVAREZ-SALA J. L.; ARTOLA S.; ESPINOS D. : A new family with hereditary choreo-acanthocytosis. Acta Haemat. 77: 215-219, 1987.
97. VITA G., SERRA S., DATTOLA R., SANTORO M., TOSCANO A., VENUTO C., CARROZZA G., BARADELLO A. Peripheral neuropathy in amyotrophic chorea-acanthocytosis. Ann Neurol. 1989 Oct;26(4):583-7.
98. VITAL A., BOUILLOT S., BURBAUD P., FERRER X., VITAL C. : Chorea-acanthocytosis : neuropathology of brain and peripheral nerve. Clinical Neuropathology 21 N°2: 77-81, 2002.
99. WALKER R.H., MORGELLO S., DAVIDOFF-FELDMAN B., MELNICK A., WALSH M.J., SHASHIDHARAN P., BRIN M.F. : Autosomal dominant chorea-acanthocytosis with polyglutamine containing neuronal inclusions. Neurology 58: 1031-1037, 2002.
100. WAYNE-MASSEY E., PERICAK-VANCE M. A., PAYNE C.S., VANCE J.M., HONEYCUTT P.J., BOWMAN M. : Chorea-acanthocytosis, Neurology, 1985, 35 (suppl. 1) : 175.
101. WIHL G., VOLKMANN J., ALLERT N., LEHRKE R., STURM V., FREUND H.J. : Deep brain stimulation of the internal pallidum did not improve chorea in a patient with neuro-acanthocytosis. Mov Disord. 2001 May;16(3):572-5.

102. WITT TN., DANEK A., REITER M., HEIM M.U., DIRSCHINGER J.,
OLSEN E.J.G.: Mac LEOD syndrom : a distinct form of neuroacanthocytosis ,
J.Neurol. ; 239:302-306, 1992.

103. YAMAMOTO, T.; HIROSE, G.; SHIMAZAKI, K.; TAKADO, S.;
KOSOEGAWA, H.; SACKI, M. : Movement disorder of familial
neuroacanthocytosis syndrome. Arch. Neurol. 39: 298-301, 1982.

VU

NANCY, le **30 avril 2003**

Le Président de Thèse

Professeur **M. WEBER**

NANCY, le **2 mai 2003**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Professeur **B. LEHEUP**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **9 mai 2003**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

La chorée-acanthocytose est une affection neurodégénérative rare, d'évolution progressive, apparaissant chez le jeune adulte, de transmission le plus souvent autosomique récessive. Le gène responsable est sur le chromosome 9q21-q22, et code pour une protéine aux fonctions non encore élucidées. Les signes cliniques comprennent un syndrome choréique et dystonique, des dyskinésies bucco faciales et des mutilations bucco linguales, une neuropathie périphérique, des crises d'épilepsie, une démence de type sous-cortico-frontale, parfois un syndrome akinetohypertonique. L'acanthocytose peut exceptionnellement manquer, et semble due à une anomalie des protéines transmembranaires. Le bilan lipidique est normal. L'imagerie retrouve une atrophie des noyaux caudés. Il existe une perte neuronale du noyau caudé, des cornes antérieures, une atteinte neurogène au niveau des biopsies musculaires, une axonopathie à point de départ distal sur les biopsies nerveuses. Nous rapportons l'observation d'un cas à l'île de la Réunion, suivie d'une revue de la littérature concernant la chorée-acanthocytose et ses diagnostics différentiels.

TITRE EN ANGLAIS :

Chorea-acanthocytosis, a case in Reunion island.

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2003

MOTS CLEFS :

Chorée
Acanthocytose
Syndrome de Levine et Critchley
Atrophie des noyaux caudés
Neuropathie périphérique
Réunion (Ile de la)



INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cédex
