

Revue de littérature

Forme infantile de la dystrophie myotonique de type 1 (DM1) et troubles du spectre autistique (TSA) : existe-t-il une comorbidité ?

Childhood form of myotonic dystrophy type 1 and autism spectrum disorders: Is there a comorbidity?

E. Huerta^a, A. Jacquette^b, D. Cohen^c, M. Gargiulo^{d,e}, L. Servais^d, B. Eymard^d,
D. Héron^b, N. Angeard^{a,*,d}

^a Inserm U1129 « Infantile Epilepsies and Brain Plasticity », Paris, France ; université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité ; CEA, Gif sur Yvette, 75015 Paris, France

^b Département de génétique et Inserm U 975, centre de référence « déficiences intellectuelles », groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris, France

^c CNRS UMR 7222, institut des systèmes intelligents et robotiques, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris, France

^d Institut de myologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris, France

^e Laboratoire de psychologie clinique et psychopathologie (EA 4056), université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, institut de psychologie, 92774 Boulogne, France

Résumé

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est une maladie neuromusculaire pouvant s'accompagner de troubles cognitifs et psychiatriques. Les études explorant ces aspects dans la forme infantile de la DM1 sont encore récentes et les données disponibles mettent en avant des résultats contradictoires, notamment en ce qui concerne la présence ou non de troubles du spectre autistique (TSA) dans cette population. La question d'une comorbidité entre la forme infantile de la DM1 et les TSA s'appuiera sur une revue de la littérature organisée selon deux axes : (1) une synthèse des travaux objectivant, d'une part, les troubles psychiatriques et cognitifs observés dans la DM1 mais aussi une analyse critique des études où la présence d'un TSA a été explorée dans cette même population et (2) une comparaison entre les profils cognitifs et le fonctionnement cérébral (données neuro-anatomiques et/ou neuro-fonctionnelles) de chacune de ces deux pathologies. La reconnaissance des signes cognitifs et psychiatriques spécifiques de la forme infanto-juvénile de la DM1, qu'ils comprennent ou non une dimension autistique propre, devrait constituer une étape fondamentale pour mieux guider les professionnels et améliorer la prise en charge.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Dystrophie myotonique de type 1 ; Forme infantile ; Troubles du spectre autistique ; Comorbidité ; Profils cognitifs

Abstract

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is an autosomal multisystemic dominant disease caused by the expansion of a CTG triplet repeat within the 3' untranslated region of dystrophy myotonic protein kinase (*DMPK*) gene on chromosome 19q13.3. The occurrence of a brain involvement is now widely accepted and well-recognized as a common feature in a substantial proportion of DM1 population. Depending of the phenotypic expression, the degree of cognitive impairment remains heterogeneous, ranging from moderate to severe mental retardation, which is characteristic of the congenital form, to executive, visuospatial and personality dysfunction in the adult-onset form. In contrast, studies exploring the cognitive or psychiatric impairments in the childhood DM1 are scarce and show conflicting results in regards to a comorbid diagnosis of Autism Spectrum Disorders (ASD). The objective of this article is to examine, on the basis of previous clinical studies, the plausible co-occurrence of childhood DM1 and ASD by (1) highlighting the specific cognitive and psychiatric profiles reported in both populations and (2) comparing the neuroanatomical and neuro-functional features of these two pathologies. For cognitive ability, the mean full-scale IQ of individuals with the childhood form of DM1 was globally assessed in the borderline range but a significant discrepancy was found with performance IQ being lower than verbal IQ. In ASD subjects with no mental retardation, a reverse dissociation was predominantly reported with lower VIQ than PIQ. Concerning psychiatric disorders in childhood DM1, most of the studies found that internalizing disorders were the most frequent whereas one study reported high prevalence of

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nathalie.angeard@parisdescartes.fr (N. Angeard).

ASD. However, the DM1 patients with ASD were described as correlating with severity of DM1 and intellectual disability. Executive functions (predominantly working memory deficit in childhood DM1) and alexithymia or social cognition impairments were observed in both pathologies. Brain imaging studies in the childhood phenotype of DM1 revealed white matter abnormalities with no evidence of regional variation while a disrupted cortical connectivity pattern was suggested in ASD population. In conclusion, it could be hypothesized that different forms of DM1 illustrate a continuum of dysfunctions in the area of socialization (isolation, lack of initiative in social interactions, social anxiety and autism) as suggested by Douniol et al. (2012). Recognition of specific cognitive and psychiatric features in the childhood-onset form of DM1 should be fundamental for detecting early symptoms and implementing optimal individual support.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Myotonic dystrophy type 1; Childhood phenotype; Autism spectrum disorders; Comorbidity; Cognitive profiles

1. Introduction

La dystrophie myotonique du type 1 (DM1) est une maladie neuromusculaire de transmission génétique autosomique dominante qui se manifeste par une myotonie, une dystrophie musculaire progressive et une atteinte pluri-viscérale (cardiaque, digestive...). Elle est liée à une répétition anormale du triplet cytosine-thymine-guanine (CTG) du gène *DMPK* localisé sur le chromosome 19q13.3. Le nombre de répétitions varie d'une personne à l'autre, avec une moyenne située entre 5 et 37 CTG's chez un sujet sain, et entre 50 et 2000 dans la population DM1 [1,2].

La taille de la répétition d'un individu porteur de la DM1 est instable et elle est corrélée à la sévérité des symptômes [3]. Un effet d'anticipation est observable, les symptômes s'aggravant et apparaissant plus précocement au fur et à mesure des générations [4]. Ainsi, 4 phénotypes peuvent être distingués :

- la forme tardive (pauci symptomatique) ;
- la forme classique de l'adulte associant un tableau neuromusculaire avec myotonie, faciès caractéristique, des difficultés de mastication, de déglutition et d'élocution, des troubles cardiaques et digestifs, une cataracte et une atteinte du système nerveux central pouvant engendrer des troubles cognitifs et d'adaptation sociale ;
- la forme infantile avec une période pré- et néonatale sans antécédent, des difficultés d'apprentissage et/ou un retard scolaire qui apparaissent souvent avant l'âge de 10 ans et des symptômes neuromusculaires souvent a minima ;
- la forme congénitale souvent diagnostiquée in utero par un hydramnios et une diminution des mouvements fœtaux. Les symptômes peuvent se traduire sous la forme d'une hypotonie généralisée, de troubles sévères de la déglutition, d'un stress respiratoire, d'une diplégie faciale et d'une déficience intellectuelle modérée à sévère.

En plus des symptômes neuromusculaires et d'affections organiques, des troubles psychiatriques ont été plus récemment observés. Les études portant sur la forme classique de la DM1 soulignent une fréquence importante de troubles de la personnalité de type évitante (20 %) dont les caractéristiques principales sont l'inhibition sociale et l'anxiété [5–7]. En ce qui concerne la forme infantile, les études centrées sur cet aspect sont récentes et les données disponibles jusqu'à présent

indiquent des résultats contradictoires. On retrouve majoritairement des troubles intériorisés de type troubles anxieux et de l'humeur [3,8,9], et trouble déficitaire de l'attention du type inattentif chez 17 à 35 % des patients DM1 [8,9]. Des troubles du spectre autistique (TSA) ont été récemment objectivés par une équipe suédoise [10], ces données n'ayant toutefois pas été confirmées par des données françaises récentes [8].

Le diagnostic d'un phénotype psychiatrique spécifique dans la DM1 peut se révéler d'une importance majeure, les directives de prise en charge étant plus efficaces si les symptômes sont considérés dans le cadre d'un trouble plutôt que de façon isolée. En ce qui concerne la question de l'existence ou non de TSA dans la forme infantile de la DM1, on peut considérer que l'enjeu est important. En effet, l'objectivation d'une comorbidité permettrait, d'une part, de sensibiliser les professionnels au dépistage de signes précoces (e.g., émergence des capacités d'attention partagée) et favoriserait également la mise en œuvre d'une prise en charge adaptée. Le terme de comorbidité a été utilisé pour la première fois par Feinstein (1970) en référence à la présence de toute maladie supplémentaire coexistant à une maladie principale [11]. Dans l'usage commun, le terme se réfère à la coexistence de deux ou plusieurs maladies ou troubles chez un même patient. Valderas et al. [12] en ont récemment proposé une conceptualisation à travers quatre modèles étiologiques des maladies concomitantes (e.g., causalité directe, facteurs de risques associés, hétérogénéité et enfin indépendance).

La question de liens possibles entre la DM1 et les TSA s'appuiera sur une revue de la littérature organisée selon deux axes :

- une synthèse des travaux objectivant, d'une part, les troubles psychiatriques et cognitifs observés dans la DM1 mais aussi une analyse critique des études où la présence d'un TSA a été explorée dans cette même population ;
- une comparaison entre les profils cognitifs et le fonctionnement cérébral (données neuro-anatomiques et/ou neuro-fonctionnelles) spécifique de chacune de ces deux pathologies.

2. Les troubles psychiatriques dans la forme infantile de la DM1

En ce qui concerne la présence des troubles psychiatriques associés à la DM1, on observe une prévalence importante de

troubles émotionnels et de troubles du comportement dans la DM1 infantile (28,5 % dans l'étude de Steyaert et al. [9] et 42 % dans celle de Goosens et al. [13]; 32 % dans l'étude d'Échenne et al. [3]). Parmi les troubles psychiatriques les plus fréquemment diagnostiqués, on retrouve le trouble de l'attention sans hyperactivité, la phobie, le trouble de l'humeur, l'anxiété et l'alexithymie [8,9]. Néanmoins, en ce qui concerne les TSA, hormis la description de cas cliniques isolés [14,15], seule l'étude d'Ekström [10] soulève la question d'une comorbidité avec la DM1. Les TSA sont des troubles neuro-développementaux d'étiologie multiple (génétique et environnementale) qui comprennent un éventail d'affections d'intensité très variable. Leur diagnostic est basé sur l'observation de comportements et non sur leur origine. Selon la classification du DSM-V [16], les symptômes doivent être présents dès la petite enfance et entraîner des limitations cliniquement significatives dans le domaine de la communication et des interactions sociales. Le sujet doit également présenter des patrons de comportements, d'intérêts et d'activités restreints et répétitifs. Ces difficultés ne peuvent pas être expliquées par la déficience intellectuelle ou un grave retard de développement. Les difficultés concernant le diagnostic différentiel et les conditions de comorbidité sont connues par les cliniciens car le chevauchement des symptômes autistiques avec d'autres pathologies est fréquent [17,18]. En surface, les symptômes peuvent partager la même expression mais avec une forme et une qualité différentes. Par exemple, le retrait social est une caractéristique chez les autistes mais aussi un symptôme de la dépression; un comportement répétitif peut avoir la nature d'un tic ou apparaître comme vecteur de réconfort dans le cadre d'un trouble obsessionnel compulsif.

L'analyse des études portant sur l'existence ou non d'une comorbidité entre DM1 et TSA souligne des résultats jusqu'à présent contradictoires. L'équipe d'Ekström [10] a évalué 57 enfants et adolescents (âge : 2;5–21;3 ans) provenant de centres de soins en Suède, ayant un diagnostic génétique confirmé (CTG > 40) et regroupant différents phénotypes [formes adulte/classique ($n = 2$), infantile ($n = 18$) ou congénitale ($n = 37$)]. L'évaluation réalisée afin d'identifier les troubles psychiatriques associés à la DM1 et le niveau cognitif des sujets

montre que 36 % de la cohorte présente un TSA, le plus souvent dans le cadre d'un retard cognitif important et dans le cadre de la forme congénitale.

D'autres études visant à décrire le profil psychiatrique et cognitif des sujets présentant la forme infantile de la DM1 n'ont pas trouvé les mêmes fréquences de TSA. Ainsi, dans une étude rétrospective, Échenne et al. [3] ne rapporte qu'un sujet sur 38 (2,6 %) remplissant les critères du DSM-IV pour le diagnostic de TSA. De la même façon, dans l'article publié par Steyaert et al. [9], seul un sujet sur 16 (6,2 %) obtient une évaluation significative dans la CARS (Child Autism Rating Scale). Plus récemment l'équipe de Douniol [8] a évalué 28 sujets (âge : 7–24 ans) avec la forme infantile de la DM1 sans retrouver de scores cliniquement significatifs à l'AMSE (Autism Mental Status Examination), outil diagnostique de dépistage des TSA.

Ces résultats contradictoires peuvent être expliqués, d'une part, par l'hétérogénéité phénotypique des cohortes étudiées (formes congénitale et infantile confondues alors que les déficits émergent à des périodes développementales très différentes), mais également par l'hétérogénéité du niveau de déficience intellectuelle (avec un QI allant de la déficience intellectuelle sévère à une efficacité normale) (Tableau 1).

Alors que la population étudiée par Douniol [8] est constituée principalement de sujets porteurs d'une forme infantile de la DM1, avec un QI moyen de 73,5, seulement 32 % de la population étudiée par Ekström et al. [10] avait la forme infantile de la DM1 avec un QI allant entre 35 et 59 pour 89 % de ces sujets. En définitive, dans l'étude suédoise, seuls 3 patients présentant la forme infantile de la DM1 remplissent les critères d'un diagnostic de TSA (16,7 % soit 3/18).

Un autre élément important à souligner concerne la comorbidité entre déficience intellectuelle et TSA retrouvée dans l'étude d'Ekström et al. [10] (33,3 % des sujets TSA ont une déficience intellectuelle). Il faut considérer que la déficience intellectuelle est à la fois un trouble souvent associé aux TSA mais aussi un de ses diagnostics différentiels; les difficultés concernant cette différenciation étant souvent rapportées dans la littérature [19].

Enfin, malgré la sensibilité des outils de dépistage [ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised) et AMSE] utilisés dans

Tableau 1
Comorbidité de TSA selon le phénotype et le niveau cognitif des sujets DM1.

Auteur	Type de DM1	QI	% TSA	
Douniol (2012)	Congénitale ($n = 0$)	–	–	
	Infantile ($n = 28$)	$M = 73,6$	0 %	
Ekstrom (2008)	Congénitale ($n = 37$)	20–34 (30 %)	48 % (18/37 dont 1 sujet Asperger)	
		35–49 (46 %)		
		50–59 (13,5 %)		
		70–84 (8 %)		
		IQ > 85 (2,5 %)		
		Infantile ($n = 18$)		35–49 (50 %)
50–59 (39 %)				
70–84 (5,5 %)				
IQ > 85 (5,5 %)				
Échenne (2008)	Congénitale ($n = 17$)	$M = 53,6$ (40–69)	5 % (1/17)	
	Infantile ($n = 15$)	$M = 60$ (47–85)	0 %	
Steyaert (1997)	Congénitale ($n = 2$)	$M = 68$ (62–73)	0 %	
	Infantile ($n = 14$)	$QI = 94$	7 % (1/14)	

M : QI moyen.

les deux études évoquées ci-dessus, la considérable hétérogénéité des symptômes dans les TSA et leur variabilité ajoute une complication pour un diagnostic correct. L'expérience clinique montre que les diagnostics basés sur la combinaison des informations provenant des parents, de l'histoire clinique et des observations cliniques sont significativement plus stables au cours du temps [20] que ceux obtenus à partir d'un seul outil. Douniol et al. [21] avaient déjà soulevé cette problématique en présentant deux cas cliniques où les symptômes associés à la forme infantile de la DM1, comme le retard dans l'acquisition du langage, l'hypotonie et le retrait social, peuvent contribuer à une présentation d'un « tableau autistique » chez les jeunes patients DM1 qui n'était pas confirmé avec le temps.

La grande variabilité d'expression des symptômes dans la population d'enfants avec TSA (l'absence du langage chez la plupart d'enfants TSA tandis que d'autres vont développer un langage sophistiqué; certains enfants présentent des comportements d'automutilation ou d'agressivité extrême tandis que d'autres n'en ont pas; les déficits sociaux peuvent également varier considérablement) se retrouve également chez les sujets DM1. Ainsi, dans l'analyse réalisée par Ekström et al. [10], 4 groupes sont distingués :

- trouble autistique (individus qui remplissent les critères diagnostiques du DSM-IV);
- condition « autistic-like » (patients qui présentent au moins 4, mais pas tous les critères de diagnostic de DSM-IV);
- Asperger (selon DSM-IV);
- non autistique.

Selon les auteurs, les symptômes les plus fréquents observés dans leur population DM1 pédiatrique concernent le domaine des relations sociales et, dans un degré moindre, des intérêts et des comportements restreints et répétitifs. Il est à souligner qu'aucun sujet ne montre de comportement d'automutilation. Les patients sont décrits comme amicaux mais en retrait, n'utilisant pas le langage de façon spontanée lors des interactions sociales (pas d'initiation de l'interaction mais réponse contingente). Les déficits prédominants se réfèrent ainsi principalement au domaine de la communication et des interactions sociales. Il n'est pas exclu qu'avec les outils en développement s'appuyant sur le DSM-V, les patients DM1 présentant des symptômes autistiques relèvent plus du nouveau diagnostic « trouble de la communication et de la pragmatique » car c'est dans ce domaine que les symptômes sont prédominants.

Au vu des résultats disponibles jusqu'à présent, les patients DM1 peuvent présenter des symptômes autistiques et ces symptômes semblent être corrélés au phénotype de la DM1 (forme congénitale) et au niveau cognitif (degré de déficience intellectuelle).

3. Fonctionnement cognitif dans la forme infantile de la DM1

Les études portant sur le fonctionnement cognitif des sujets DM1 mettent en avant une corrélation entre la forme de la DM1 et le degré d'atteinte [3]. En effet, concernant la forme

congénitale, une déficience intellectuelle (moyenne) est souvent associée avec un QI de 40–60 dans environ 60 % des cas [22]. En ce qui concerne la forme infantile, les résultats restent hétérogènes avec des QI variant entre 42 et 114, et une distribution bimodale [23].

Douniol et al. [21] ont essayé de comprendre la variabilité dans la distribution des QI des sujets porteurs de la forme infantile de la DM1 en réalisant une analyse des différentes études existantes. Partant de la distribution bimodale, ils ont ainsi distingué deux phénotypes au sein même de la forme infantile : un premier sous-groupe caractérisé par une déficience intellectuelle modérée, un retard du langage et moteur durant l'enfance, des difficultés d'apprentissage majeures, une somnolence avec de possibles troubles de la vigilance et une transmission de la maladie majoritairement d'origine maternelle ; un deuxième sous-groupe avec une intelligence normale/subnormale, une dissociation entre les échelles de QI (où majoritairement le QI verbal > QI performance), des difficultés d'apprentissage modérées, des déficits attentionnels et visuo-spatiaux et un mode de transmission majoritairement paternel.

En ce qui concerne l'étude de fonctions cognitives plus spécifiques, les capacités d'attention visuelle et visuoconstructives semblent particulièrement altérées [8,24]. Elles expliquent en grande partie les difficultés d'apprentissage de la lecture retrouvées chez les patients DM1 d'intelligence normale [25]. Des disparités entre les capacités de mémoire verbale et visuelle ont été observées par Angeard et al. [26], avec des résultats significativement inférieurs lorsqu'il s'agit d'encoder des informations visuelles. Des déficits en mémoire de travail auditivo-verbale et dans les processus attentionnels ont été également soulignés [8,23,24]. D'autres fonctions exécutives comme l'inhibition et la flexibilité ont été évaluées sans résultats concluants du fait d'outils non adaptés.

Dans le domaine de la cognition sociale, une altération spécifique de la composante affective des théories de l'esprit (comprendre l'impact émotionnel de l'attribution de croyances, d'intentions ou de désirs) [26]; des capacités dans la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles altérées et corrélées négativement à la taille du triplet CTG [27]; ainsi qu'un déficit dans la reconnaissance des visages non familiers [28] ont été rapportés dans la forme classique de l'adulte. Chez les enfants et adolescents porteurs de la forme infantile de la DM1, seule l'étude de Douniol [8] aborde ce sujet avec des résultats montrant qu'une forte proportion des patients (12/22) présentait une alexithymie (difficulté à exprimer des sentiments avec des mots ou à partager ses émotions).

Les sujets atteints de TSA forment également un groupe hétérogène dans lequel la sévérité des symptômes, les capacités cognitives et le fonctionnement adaptatif varient largement [29]. Deux pôles sont classiquement identifiés. Les TSA de bas niveau regroupe les sujets avec un QI < 70, présentant un profil hétérogène avec des déficiences (capacités langagières par exemple) et des capacités préservées (capacités visuoconstructives et mémoire immédiate et procédurale [30,31]). Pour ce sous-groupe, et comme chez l'enfant dysphasique, le QI verbal est inférieur au QI performance. Dans l'autre pôle se situent les sujets avec un TSA haut niveau présentant un langage verbal

préservé (mais avec des difficultés principalement centrées sur les aspects pragmatiques) et souvent un profil cognitif global plus homogène [32]. Il semblerait que les différences entre le QI verbal et le QI performance diminuent lorsque le langage est préservé. D'autre part, il est important de noter que la présence de comorbidité est la règle dans le groupe TSA avec déficience intellectuelle (par exemple l'épilepsie [33]) confinant parfois à un tableau d'autisme syndromique [34].

Plusieurs déficits cognitifs spécifiques ont été associés aux TSA. Dans le domaine de la cognition sociale, des déficits dans la théorie de l'esprit ont été observés (des difficultés dans la compréhension du sens non littéral des histoires [35] ou encore dans des processus plus complexes tels que l'interprétation de la réaction d'un personnage en situation embarrassante [36]). Des difficultés dans la reconnaissance des émotions simples ont été rapportées avec des résultats toutefois contradictoires [37], certains auteurs suggérant que cette déficience serait liée au QI et non, une caractéristique spécifique des sujets TSA [38]. D'autre part, des déficits exécutifs mettant en jeu la flexibilité cognitive, la planification, l'inhibition ou la mémoire du travail ont également été reportés [39].

Malgré l'hétérogénéité des résultats, il est intéressant d'examiner les différences et les similitudes entre les profils cognitifs et socio-émotionnels des patients atteints de la DM1 et des TSA. On peut observer, d'une part, que les niveaux cognitifs globaux varient énormément dans les deux pathologies avec la présence d'une déficience intellectuelle associée dans les deux. Néanmoins, un profil cognitif de type QI verbal > QI performance est plus souvent associé à la DM1 qu'aux TSA.

En ce qui concerne les fonctions cognitives plus spécifiques, les capacités visuoconstructives semblent préservées chez les TSA alors qu'elles sont très altérées chez les DM1. Dans le domaine des FE et de la cognition sociale, le manque d'études explorant ces capacités chez les sujets avec la forme infantile de la DM1 en limite les possibilités d'analyse. Ainsi, l'exploration plus approfondie de ces fonctions cognitives complexes chez l'enfant DM1 nous permettra d'établir un profil exécutif spécifique et de le comparer à celui des sujets TSA.

4. Aspects neuro-anatomiques et neuro-fonctionnels

Il est aujourd'hui bien établi que la DM1 est une maladie neuromusculaire qui affecte également le système nerveux central (SNC). La protéine kinase, codée par le gène altéré dans la DM1, a été trouvée à des niveaux élevés dans le cœur, les muscles squelettiques mais aussi le cerveau [40]. L'impact sur le SNC varie selon le phénotype de la DM1. Comme évoqué précédemment, dans la forme de l'adulte, le fonctionnement cognitif global est relativement préservé, les troubles exécutifs et visuo-spatiaux, l'hypersomnie et l'apathie étant les principales complications. Dans la forme infantile, l'atteinte cognitive globale est variable avec des difficultés d'apprentissage souvent associées, tandis que dans la forme congénitale la déficience intellectuelle devient l'un des éléments principaux de la maladie.

Utilisant la TEP (tomographie par émission de positons), Meola et al. [41] ont mis en évidence, chez des sujets DM1

avec la forme classique de l'adulte, une hypoperfusion des lobes frontaux et pariétaux ainsi qu'une corrélation significative des mesures hémodynamiques avec les performances à des tests exécutifs. De même, les études d'imagerie par résonance magnétique anatomique (IRMa), montrent des lésions de la substance blanche (en particulier la région temporale et périventriculaire), une atrophie corticale et des dilatations ventriculaires [42]; une hypoplasie du corps calleux a été aussi observée (57 %) [43]. Des études portant sur les formes congénitales et infantiles, soulignent une atrophie corticale, une dilatation ventriculaire et des anomalies de la substance blanche [42]. Plus récemment, Wozniak et al. [44] ont rapporté des anomalies diffuses de la substance blanche (diffusivité moyenne plus réduite dans tous les lobes du cerveau) chez des sujets avec les formes congénitale et infantile de la DM1. L'hypothèse d'une origine développementale des anomalies cérébrales dans la forme congénitale et dégénérative dans la forme classique a été suggérée [45].

En ce qui concerne les relations anatomo-fonctionnelles, les résultats demeurent contradictoires. Corsari et al. [46] ne trouvent pas de corrélation entre les déficits cognitifs et l'étendue des lésions de la substance blanche, ni avec l'atrophie corticale. En utilisant l'imagerie de diffusion (IDT) chez un groupe de sujets DM1 (formes congénitale et infantile confondues), Wozniak et al. [47] ont mis en évidence une corrélation significative entre les anomalies diffuses de connectivité et (1) le niveau cognitif global mais aussi (2) le degré de dysfonctionnement exécutif « de la vie quotidienne » [domaines de planification/organisation et autocontrôle estimés à travers l'inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives (BRIEF)] rapporté par les parents. Chez les sujets TSA au plan anatomique, des anomalies dans la substance blanche et de la substance grise ont également été retrouvées. On observe une croissance cérébrale anormale pendant la petite enfance (5–10 % du volume total du cerveau), suivie d'un ralentissement progressif avec le développement [48]. Cette augmentation accrue du volume semble liée à une prolifération de la substance blanche durant les premiers mois de vie. En lien avec la maturation, on observe un ralentissement du développement de la substance blanche, au point de devenir inférieure à celle des sujets témoins [49]. Ce pattern de maturation pourrait fournir un cadre explicatif aux résultats montrant des niveaux moindres de connectivité dans la substance blanche chez les adolescentes et adultes autistes [50].

Actuellement, les chercheurs [51] suggèrent que les anomalies dans le développement du cerveau concernent des schémas de connectivité atypiques (voire une déconnexion), avec une sur-connectivité locale principalement dans les aires cérébrales postérieures et une sous-connectivité inter-hémisphérique et antéro-postérieure qui entraînerait des déficits dans les fonctions cognitives intégratives telles que le langage et les fonctions exécutives.

Les études nous renseignant sur le fonctionnement cérébral (au niveau anatomique ou des relations entre structures) des sujets porteurs de la forme infantile de la DM1 ayant été jusqu'alors peu nombreuses, la comparaison avec la population TSA reste limitée. Bien que l'on retrouve des anomalies de la substance blanche dans les deux populations, la caractérisation

du processus de maturation cérébrale chez les enfants DM1 reste à identifier : peut-on s'attendre à retrouver des schémas de connectivité atypiques comme pour les TSA ou bien s'agit-il d'un retard dans la maturation cérébrale ?

5. Discussion et perspectives

Cet article a pour objectif d'aborder la question d'une comorbidité entre la DM1 et les TSA, deux pathologies avec des tableaux symptomatologiques très hétérogènes (Tableau 2).

Jusqu'à présent, seule l'étude d'Ekström et al. [10] rapporte une prévalence de TSA dans la population DM1 pédiatrique qui dépasse celle retrouvée dans la population générale (respectivement 36 % vs 1 %). La présence élevée de déficience intellectuelle dans la population d'Ekström pourrait expliquer en partie ces résultats ; il semblerait que plus les déficiences cognitives globales sont sévères, plus on se rapproche d'un tableau TSA. Toutes études confondues, cela représente une prévalence des TSA de 34 % (19/56) dans la forme congénitale de DM1 et de 5,3 % (4/75) dans la forme infanto-juvénile. Les sujets DM1 décrits par Ekström et al. pourraient en fait présenter une forme d'autisme « passive » déjà décrite par Wing [52] se traduisant par une recherche moindre d'interaction mais des réponses adaptées aux sollicitations de l'adulte.

Il est important de considérer que dans les troubles neuro-développementaux, l'émergence d'un phénotype particulier dépend non seulement de facteurs génétiques mais aussi de l'interaction du sujet avec son environnement. Le caractère passif, l'hypotonie et la relative inexpressivité du visage des patients DM1 sont souvent interprétés par l'interlocuteur comme une indifférence à l'autre. Il est possible que les difficultés dans les interactions sociales et dans la communication chez ces sujets soient liées aussi aux aspects environnementaux tels qu'une pauvreté des expériences interpersonnelles précoces, l'un des parents étant également atteint par la maladie.

Sur le plan cognitif, peu d'éléments sont disponibles dans la littérature nous permettant de trancher sur la similitude des atteintes observées dans les deux pathologies. On observe un profil dissocié QIV > QIP chez les enfants DM1 lorsqu'ils présentent un niveau cognitif normal. En ce qui concerne les sujets

TSA, la dissociation entre QIV et QIP n'est pas observable lorsque le niveau d'intelligence globale est préservé ; c'est quand le niveau du langage est moindre que le profil inverse s'observe (QIV < QIP). Les difficultés visuoconstructives très altérées chez les patients DM1 semblent plutôt préservées chez les sujets TSA.

Des déficiences dans le domaine des fonctions exécutives apparaissent comme point commun, de même que des atteintes dans le domaine de la cognition sociale pour les sujets TSA et probablement aussi chez les sujets DM1 (comme le suggèrent les études avec des adultes ainsi que la fréquence élevée d'alexithymie chez l'enfant). Le lien entre les fonctions exécutives et la théorie de l'esprit, un des aspects centraux de la cognition sociale, a été largement étudié avec des résultats qui suggèrent que les capacités exécutives prédisent la performance dans la théorie de l'esprit que ce soit chez le sujet sain [53] ou dans le cadre de pathologies précoces [54]. Des études explorant ces capacités chez les sujets ayant la forme infantile de la DM1 permettraient d'identifier les processus déficitaires dans le domaine de la socialisation.

Ainsi, si l'on considère qu'il existe une relation directe entre le degré de sévérité de la symptomatologie autistique et le degré d'handicap mental, il est possible que les différentes formes de DM1 illustrent un continuum de déficiences dans le domaine de la socialisation (isolement, manque de prise d'initiative dans les interactions sociales, anxiété sociale et troubles autistiques) comme suggéré par Douniol et al. [8].

La question de la comorbidité de ces deux pathologies reste ouverte. La présence d'une déficience intellectuelle dans les populations étudiées amène nécessairement un biais dans les résultats de l'évaluation des symptômes autistiques comme établi dans les manuels de diagnostics. Des études comparant les profils cognitifs, notamment dans les domaines de la cognition sociale et les fonctions exécutives (domaines où des anomalies ont été identifiées pour les deux pathologies), et comportementaux entre les deux populations sans la présence d'une déficience cognitive associée, permettrait de mieux apprécier la présence de comorbidité entre la DM1 et les TSA. Cela donnerait également des pistes pour l'élaboration de programmes de remédiation adaptés.

Tableau 2
Comparaison des profils cognitifs et socio-émotionnels DM1-TSA.

Domaine	DM1	TSA
Social	Difficultés dans les interactions sociales, prise d'initiative, passivité, retrait social Absence de stéréotypies	Difficultés dans la prise d'initiative, réponse et maintien des interactions sociales, retrait social Stéréotypies
Langage	Retard du langage lié à la déficience intellectuelle ou à un trouble de la parole	Retard ou absence du langage, écholalies, difficultés pragmatiques
Cognition	Hétérogène (DI-normal), capacités visuoconstructives altérées QIV > QIP, déficits dans les FE. TdE ?	Hétérogène (DI-normal-supérieur) Capacités visuoconstructives préservées QIV < QIP, déficits dans les FE et TdE
Neuro	Anomalies de la substance blanche Hypotonie Difficultés motrices liées à la myotonie Absence d'épilepsie	Anomalies de la substance blanche et grise. Problèmes de connectivité Hypotonie-hypertonie Troubles sensorielles associés Troubles moteurs associés Épilepsie

DI : déficience intellectuelle ; QIV : QI verbal ; QIP : QI performance ; FE : fonctions exécutives ; TdE : théorie de l'esprit.

La prise en charge des sujets DM1 demeure souvent cli-
vée entre l'atteinte neuromusculaire, cognitive ou psychiatrique.
La reconnaissance des signes cognitifs et psychiatriques spé-
cifiques de la forme infanto-juvénile de la maladie, qu'ils
comprennent ou non une dimension autistique propre, devrait
constituer une étape fondamentale pour mieux guider les pro-
fessionnels. Il pourrait s'agir notamment de porter une vigilance
particulière à des symptômes cognitifs, développementaux et
socio-émotionnels précoces (contact visuel, régulation émotion-
nel, attention conjointe, développement du langage et de la
motricité fine, etc.) avant même l'apparition de signes neuro-
musculaires caractéristiques.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en
relation avec cet article.

Remerciements

Les auteurs remercient l'AFM pour le soutien qu'elle apporte
aux recherches dans le domaine des maladies neuromusculaires
(projet n° 16716).

Références

- [1] Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992;69(2):385.
- [2] Buxton J, Shelbourne P, Davies J, Jones C, Van Tongeren T, Aslanidis C, et al. Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy. *Nature* 1992;355(6360):547–8.
- [3] Echenne B, Rideau A, Roubertie A, Sébire G, Rivier F, Lemieux B. Myotonic dystrophy type I in childhood. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12(3):210–23.
- [4] Harley HG, Rundle SA, MacMillan JC, Myring J, Brook JD, Crow S, et al. Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet* 1993;52(6):1164–74.
- [5] Delaporte C. Personality patterns in patients with myotonic dystrophy. *Arch Neurol* 1998;55(5):635–40.
- [6] Meola G, Sansone V, Perani D, Scarone S, Cappa S, Dragoni C, et al. Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2). *Neuromuscul Disord* 2003;13(10):813–21.
- [7] Winblad S, Lindberg C, Hansen S. Temperament and character in patients with classical myotonic dystrophy type 1 (DM-1). *Neuromuscul Disord* 2005;15(4):287–92.
- [8] Douniol M, Jacquette A, Cohen D, Bodeau N, Rachidi L, Angeard N, et al. Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(10):905–11.
- [9] Steyaert J, Umans S, Willekens D, Legius E, Pijkels E, Die-Smulders C, et al. A study of the cognitive and psychological profile in 16 children with congenital or juvenile myotonic dystrophy. *Clin Genet* 2008;52(3):135–41.
- [10] Ekström A-B, Hakenäs-Plate L, Samuelsson L, Tulinius M, Wentz E. Autism spectrum conditions in myotonic dystrophy type 1: a study on 57 individuals with congenital and childhood forms. *Am J Med Genet* 2008;147B(6):918–26.
- [11] Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970;23(7):455–68.
- [12] Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Family Med* 2009;7(4):357–63.
- [13] Goossens E, Steyaert J, De Die-Smulders C, Willekens D, Fryns JP. Emotional and behavioral profile and child psychiatric diagnosis in the childhood type of myotonic dystrophy. *Genet Couns* 2000;11(4):317–27.
- [14] Blondis TA, Cook E, Koza-Taylor P, Finn T. Asperger syndrome associated with Steinert's myotonic dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1996;38(9):840–7.
- [15] Yoshimura I, Sasaki A, Akimoto H, Yoshimura N. [A case of congenital myotonic dystrophy with infantile autism]. *No To Hattatsu* 1989;21(4):379–84.
- [16] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013 [947 p].
- [17] Kim JA, Szatmari P, Bryson SE, Streiner DL, Wilson FJ. The prevalence of anxiety and mood problems among children with autism and Asperger syndrome. *Autism* 2000;4(2):117–32.
- [18] Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, Davis NO, Dinh E, Morgan J, et al. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord* 2006;36(7):849–61.
- [19] Vig S, Jedrysek E. Autistic features in young children with significant cognitive impairment: autism or mental retardation? *J Autism Dev Disord* 1999;29(3):235–48.
- [20] Kim SH, Lord C. Combining information from multiple sources for the diagnosis of autism spectrum disorders for toddlers and young preschoolers from 12 to 47 months of age: combining information for the diagnosis of ASD for toddlers and young preschoolers. *J Child Psychol Psychiatry* 2012;53(2):143–51.
- [21] Douniol M, Jacquette A, Guilé J-M, Tanguy M-L, Angeard N, Héron D, et al. Psychiatric and cognitive phenotype in children and adolescents with myotonic dystrophy. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009;18(12):705–15.
- [22] Angeard-Durand N, Héron D, Gargiulo M, Eymard B. Dystrophie myotonique de Steinert: approche génétique et cognitive. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2004;52(3):175–80.
- [23] Angeard N, Gargiulo M, Jacquette A, Radvanyi H, Eymard B, Héron D. Cognitive profile in childhood myotonic dystrophy type 1: is there a global impairment? *Neuromuscul Disord* 2007;17(6):451–8.
- [24] Angeard N, Jacquette A, Gargiulo M, Radvanyi H, Moutier S, Eymard B, et al. A new window on neurocognitive dysfunction in the childhood form of myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Neuromuscul Disord* 2011;21(7):468–76.
- [25] Cohen D, Plaza M, Angeard N, Lanthier O, Bareau P, Riviere J, et al. Reading and spelling impairments in children and adolescents with infantile myotonic dystrophy. *J Neurolinguistics* 2006;19:455–65.
- [26] Kobayakawa M, Tsuruya N, Kawamura M. Theory of mind impairment in adult-onset myotonic dystrophy type 1. *Neurosci Res* 2012;72(4):341–6.
- [27] Winblad S, Hellström P, Lindberg C, Hansen S. Facial emotion recognition in myotonic dystrophy type 1 correlates with CTG repeat expansion. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2006;77(2):219–23.
- [28] Kleberg J, Lindberg C, Winblad S. Facial memory deficits in myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand* 2014, <http://dx.doi.org/10.1111/ane.12228>.
- [29] Kanne SM, Gerber AJ, Quirbach LM, Sparrow SS, Cicchetti DV, Saulnier CA. The role of adaptive behavior in autism spectrum disorders: implications for functional outcome. *J Autism Dev Disord* 2011;41(8):1007–18.
- [30] Boucher J, Bowler DM. Memory in autism. Cambridge, UK; New York: Cambridge University Press; 2008 [358 p].
- [31] Hughes C, Russell J, Robbins TW. Evidence for executive dysfunction in autism. *Neuropsychologia* 1994;32(4):477–92.
- [32] Siegel DJ, Minshew NJ, Goldstein G, Wechsler IQ. Profiles in diagnosis of high-functioning autism. *J Autism Dev Disord* 1996;26(4):389–406.
- [33] Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, Tordjman S, Baulac M, Lechat P, et al. Epilepsy in autism is associated with mental retardation and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2008;64:577–82.
- [34] Cohen D, Pichard N, Tordjman S, Baumann C, Burglen L, Excoffier S, et al. Specific genetic disorders and autism: clinical contribution towards identification. *J Autism Dev Disord* 2005;35:103–16.

- [35] Craig J, Baron-Cohen S. Creativity and imagination in autism and Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord* 1999;29(4):319–26.
- [36] Hillier A, Allinson L. Beyond expectations: autism, understanding embarrassment, and the relationship with theory of mind. *Autism* 2002;6(3):299–314.
- [37] Uljarevic M, Hamilton A. Recognition of emotions in autism: a formal meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2013;43(7):1517–26.
- [38] Jones CR, Pickles A, Falcaro M, Marsden AJ, Happé F, Scott SK, et al. A multimodal approach to emotion recognition ability in autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2011;52(3):275–85.
- [39] Hill EL. Evaluating the theory of executive dysfunction in autism. *Dev Rev* 2004;24(2):189–233.
- [40] Wong L-JC, Ashizawa T. Instability of the (CTG)_n repeat in congenital myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet* 1997;61(6):1445–8.
- [41] Meola G, Sansone V, Perani D, Colleluori A, Cappa S, Cotelli M, et al. Reduced cerebral blood flow and impaired visual-spatial function in proximal myotonic myopathy. *Neurology* 1999;53(5):1042–50.
- [42] Kuo HC, Hsiao KM, Chen CJ, Hsieh YC, Huang CC. Brain magnetic resonance image changes in a family with congenital and classic myotonic dystrophy. *Brain Dev* 2005;27(4):291–6.
- [43] Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, Murakawa K, Kawai H, Nishitani H, et al. Neuroimaging study of myotonic dystrophy I. Magnetic resonance imaging of the brain. *Brain Dev* 1995;17(1):24–7.
- [44] Wozniak JR, Mueller BA, Bell CJ, Muetzel RL, Lim KO, Day JW. Diffusion tensor imaging reveals widespread white matter abnormalities in children and adolescents with myotonic dystrophy type 1. *J Neurol* 2013;260(4):1122–31.
- [45] Di Costanzo A, Di Salle F, Santoro L, Bonavita V, Tedeschi G. Brain MRI features of congenital- and adult-form myotonic dystrophy type 1: case-control study. *Neuromuscul Disord* 2002;12(5):476–83.
- [46] Censori B, Provinciali L, Danni M, Chiramoni L, Maricotti M, Foschi N, et al. Brain involvement in myotonic dystrophy: MRI features and their relationship to clinical and cognitive conditions. *Acta Neurol Scand* 1994;90(3):211–7.
- [47] Wozniak JR, Mueller BA, Ward EE, Lim KO, Day JW. White matter abnormalities and neurocognitive correlates in children and adolescents with myotonic dystrophy type 1: A diffusion tensor imaging study. *Neuromuscul Disord* 2011;21(2):89–96.
- [48] Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci* 2008;31(3):137–45.
- [49] Wolff JJ, Gu H, Gerig G, Elison JT, Styner M, Gouttard S, et al. Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism. *Am J Psychiatry* 2012;169(6):589–600.
- [50] Hazlett HC, Poe MD, Gerig G, Smith RG, Piven J. Cortical gray and white brain tissue volume in adolescents and adults with autism. *Biol Psychiatry* 2006;59(1):1–6.
- [51] Geschwind DH, Levitt P. Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes. *Curr Opin Neurobiol* 2007;17(1):103–11.
- [52] Wing L. The history of ideas on autism: legends, myths and reality. *Autism* 1997;1(1):13–23.
- [53] Carlson SM, Moses LJ, Claxton LJ. Individual differences in executive functioning and theory of mind: an investigation of inhibitory control and planning ability. *J Exp Child Psychol* 2004;87(4):299–319.
- [54] Calderon J, Bonnet D, Courtin C, Concordet S, Plumet M-H, Angeard N. Executive function and theory of mind in school-aged children after neonatal corrective cardiac surgery for transposition of the great arteries: executive function and theory of mind in children with TGA. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(12):1139–44.