



IMPACT DES FACTEURS GÉNÉTIQUES, FONCTIONNELS, PSYCHOPATHOLOGIQUES ET NEUROPSYCHOLOGIQUES DANS L'ADAPTATION A LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE STEINERT

Benjamin Gallais

► **To cite this version:**

Benjamin Gallais. IMPACT DES FACTEURS GÉNÉTIQUES, FONCTIONNELS, PSYCHOPATHOLOGIQUES ET NEUROPSYCHOLOGIQUES DANS L'ADAPTATION A LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE STEINERT. Psychologie. Université Paris VIII Vincennes-Saint Denis, 2010. Français. <tel-00553480>

HAL Id: tel-00553480

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00553480>

Submitted on 7 Jan 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE PARIS 8 – VINCENNES-SAINT-DENIS

ECOLE DOCTORALE : *COGNITION LANGAGE INTERACTIONS*

N° attribué par la bibliothèque

THÈSE DE DOCTORAT

Discipline : PSYCHOLOGIE

IMPACT DES FACTEURS GÉNÉTIQUES, FONCTIONNELS,
PSYCHOPATHOLOGIQUES ET NEUROPSYCHOLOGIQUES DANS
L'ADAPTATION A LA
DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE STEINERT

Présentée et soutenue publiquement par

Benjamin GALLAIS

Le 22 novembre 2010

Directeur de thèse : Madame le Professeur Michèle MONTREUIL

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Emmanuel SANDER (Président), Université Paris VIII

Madame le Professeur Catherine BUNGNER (Rapporteur), Université Paris Descartes

Monsieur le Professeur Christian REVEILLERE (Rapporteur), Université F. Rabelais (Tours)

Madame le Professeur Michèle MONTREUIL (Directrice), Université Paris VIII

Monsieur le Professeur Bruno EYMARD, Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie

RESUMÉ

L'adaptation à la maladie chronique et évolutive est un phénomène complexe mettant en jeu des facteurs physiologiques, psychologiques et sociaux. L'évaluation d'un tel processus chez un sujet, ou au sein d'une population donnée, requiert une approche intégrative.

Nous pensons que la dystrophie myotonique de Steinert (DM1) constitue un modèle pertinent pour aborder l'approche biopsychosociale de l'ajustement à l'adversité, car cette pathologie neuromusculaire d'origine génétique a des conséquences sur ces trois dimensions.

Sur la base des données de la littérature, nous avons posé l'hypothèse que le trouble de l'humeur dépressive, dans la DM1, était un phénomène réactionnel à la maladie progressivement invalidante, en raison de l'utilisation de stratégies de « coping » inopérantes. De plus, nous avons postulé que les sujets atteints de DM1 présenteraient une altération significative, sur le plan intellectuel et au niveau des fonctions exécutives, que des sujets atteints d'une autre maladie neuromusculaire sans atteinte connue du système nerveux central (la myopathie facio-scapulo-humérale, FSH), et que des sujets contrôles issus de la population générale. Enfin, considérant l'impact des troubles thymiques et des altérations cognitives sur les capacités d'adaptation des sujets DM1, nous avons fait l'hypothèse que les sujets DM1 estimeraient que leur qualité de vie est diminuée, autant sur la sphère physique que la sphère psychologique.

Nous avons donc analysé le rôle des facteurs génétiques, cliniques, cognitifs, émotionnels, affectifs et sociaux, et leur influence sur la qualité de vie, auprès de 41 sujets atteints de dystrophie myotonique de Steinert, et de 19 sujets atteints de myopathie facio-scapulo-humérale. Nous avons comparé ces évaluations avec les résultats d'un groupe contrôle, constitué de 20 sujets sans maladie chronique, issu de la population générale.

Nos résultats mettent en avant, d'une part, que les sujets DM1 ont, en moyenne, un niveau intellectuel global qui se situe dans la norme inférieure, et qui est significativement inférieur à celui de la population générale et du groupe témoin FSH ; ainsi que des altérations spécifiques des capacités d'attention/concentration. De plus, les sujets DM1 adultes présentent une apathie plus fréquente et plus intense que les deux autres groupes. Nos résultats permettent de faire l'hypothèse que l'apathie, caractéristique spécifique des sujets DM1, serait d'origine organique dans cette pathologie. Il s'agit d'une piste de réflexion qui mérite d'être approfondie dans de prochains travaux, notamment en y associant l'utilisation de techniques modernes d'imagerie.

D'autre part, nous observons, dans la DM1, que la dépression est un symptôme fréquent. Près de 22% des sujets DM1 de notre étude remplissent les critères d'un épisode dépressif majeur actuel. L'humeur y est le plus souvent modifiée, et certains sujets présentent même des idées suicidaires. Néanmoins, l'intensité de cette symptomatologie est, si nous considérons l'ensemble du groupe DM1, légère à modérée. On retrouve des modifications émotionnelles de type « émoussement affectif » et « dyscontrôle et hyper-émotionnalité ». L'intensité dépressive est corrélée à l'augmentation du handicap fonctionnel. Elle est indépendante, statistiquement, des facteurs génétiques et neuropsychologiques. Enfin, elle est associée à l'utilisation de stratégies de coping « centrées sur l'émotion ». Ce type de coping est connu, par ailleurs, pour être peu opérant dans l'adaptation aux maladies chroniques. Inversement, le coping « centré sur le problème » est corrélé à une meilleure estime de soi et à des degrés moindres de dépression. Ces résultats sont en faveur de l'hypothèse que les troubles thymiques sont, dans la DM1, la conséquence secondaire d'une affection chronique incurable et évolutive, en raison de l'utilisation de stratégies d'adaptation non opérantes.

Dans la DM1, les troubles anxieux et dépressifs, la diminution de l'estime de soi et l'augmentation de la fatigue subjective sont des facteurs inter-corrélés et associés à une moins

bonne adaptation sociale et une moins bonne qualité de vie dans les domaines physique et psychologique.

Enfin, au-delà de l'opposition classique entre facteurs primaires et secondaires, ou celle d'une origine neurologique versus origine psychique, nous observons, à travers nos résultats, les interactions entre émotions, cognition et adaptation au stress causé par une maladie évolutive. En effet, alors que les sujets atteints de FSH modifient leur utilisation du coping, au fur et à mesure que la maladie évolue, les sujets DM1, eux, utilisent toujours les mêmes types de stratégies, quelle que soit l'étape de leur maladie. Au sein de ce groupe de sujets atteints de DM1, ce sont les personnes qui présentent une altération cognitive significative (intellectuelle et exécutive) qui utilisent préférentiellement un coping de type émotionnel, associé à des perturbations thymiques.

Ainsi, nous pensons que lorsque les substrats cognitifs, qui sous-tendent les capacités d'appréciation et de flexibilité des ressources nécessaires à un ajustement opérant sont altérés, les sujets présentent une plus grande vulnérabilité au développement de troubles affectifs.

Les résultats de notre étude soulignent l'importance d'un travail de remédiation sur les stratégies de coping et les modes de réactivité au stress, selon les déterminants propres au sujet (comme par exemple l'anxiété-trait).

Ils témoignent aussi de la nécessité d'être attentif, dans la prise en charge des patients DM1, aux périodes critiques d'évolution de la maladie. Il est important, aussi bien pour les aidants et les familles, que pour les cliniciens, d'apporter, dans ces périodes, d'autant plus de présence, d'écoute et d'attention.

Mots-clefs : adaptation, dépression, apathie, cognition, coping, anxiété, dystrophie myotonique de steinert, maladie neuromusculaire.

Thèse réalisée dans le Laboratoire de « Psychopathologie et Neuropsychologie » (Université Paris 8, EA 2027).

Impact of clinical, functional, psychopathological and neuropsychological factors on the adaptation to the Steinert myotonic dystrophy

Background: adaptation to a chronically and progressive disease is such a complex phenomena, which require a multidimensional approach. We believe that Steinert myotonic dystrophy (DM1), as a pathology involving physiological and neurological modifications as well as social deprivation, represents a suitable model for testing an integrative approach of disease adjustment.

Method: we have assessed the role and the impact of genetic, clinical, cognitive, emotional, affective and social factors on quality of life, in patients with MD1 (41), facioscapulo-humeral dystrophy (FSHD: 19) and 20 population controls.

Results: DM1 patients had more frequent and more intense apathy than FSHD patients and controls. About 22% of DM1 patients met current major depressive disorder criteria. As a group, DM1 patients had a mild to moderate depression. The depression severity was significantly correlated to functional impairment, emotion-focused coping strategies, but was independent from CTG repeats and neuropsychological assessment. Thus, depression, in DM1, seems to be a “reactional” process. Within the DM1 group, patients with, or intellectual or executive functions pathological scores, used significantly more emotion-focused coping strategies. These results emphasize the link between emotion and cognition into the adaptive process.

Conclusion: our results highlight the importance of working on coping strategies, among stress management, in neuromuscular disease. Besides, it is relevant that family helpers and professionals must take a special care on disease evolution critical periods.

Keywords: adaptation, depression, apathy, cognition, coping, anxiety, myotonic dystrophy type 1, neuromuscular disease.

REMERCIEMENTS

Mes premières pensées vont au Professeur Michèle Montreuil, qui a dirigé ma thèse de Doctorat. Elle a su, à mon avis, me diriger à la fois avec la distance suffisante pour me permettre l'appropriation de la recherche, et la proximité nécessaire pour un encadrement de qualité. Plus important encore, elle a su anticiper les périodes critiques, ces moments où l'étudiant a besoin de repères et de conseils.

Je la remercie aussi pour avoir toujours été, dans mon parcours universitaire, de bon conseil ; pour m'avoir toujours présenté des personnes de grandes qualités professionnelles et humaines. Ces rencontres ont jalonné mon parcours scolaire/professionnel, et m'ont permis d'être là où j'en suis aujourd'hui.

Il me sera difficile de remercier suffisamment le Docteur Marcela Gargiulo, qui m'a accompagné depuis le début de ce projet. Elle m'a aidé dans la construction et le déroulement de la recherche. Ensemble, nous l'avons partagée, échangée, pensée. Au-delà de ce travail, elle m'a éclairé de sa pratique clinique auprès de personnes atteintes de maladies neuromusculaires et de leurs familles. En m'inscrivant pleinement au sein de son équipe de cliniciens, elle m'a offert la possibilité de m'épanouir en tant que psychologue. Particulièrement, ceci a contribué, je pense, à affiner ma compréhension des enjeux particuliers inhérents à la maladie neuromusculaire, notamment dans la dystrophie myotonique de Steinert. La place qu'elle m'a confié a, selon moi, impacté positivement la qualité de ma recherche.

Je tiens à remercier vivement toute l'équipe de l'école doctorale « Cognition, Langage et Interactions » de l'Université Paris 8, ainsi que toute l'équipe du Laboratoire « Psychopathologie et Neuropsychologie » de l'Université Paris 8. Parmi eux, je remercie particulièrement le Professeur Alain Blanchet, qui a soutenu ma candidature au poste d'Allocataire ; et le Docteur Milena Kostova, grâce à qui j'ai eu la chance de poursuivre l'aventure universitaire en tant qu'ATER.

Je remercie chaleureusement Nathalie Haslin, du service de documentation de l'AIM. Elle a largement contribué à la constitution de la bibliographie de ma thèse.

Je remercie mes collègues psychologues de l'AIM : Ariane Herson, Nathalie Angeard et Claire-Cécile Michon. Je remercie également tout le personnel de l'AIM pour sa collaboration et son soutien pendant ces quatre années, notamment les cliniciens et les infirmières de la consultation. J'aurai une attention toute particulière pour Monsieur le Professeur Bruno Eymard et Monsieur Stéphane Roques. Ils m'ont offert, chacun dans leur domaine de responsabilité, les meilleures conditions de travail espérées pour effectuer ma recherche au sein de la consultation pluridisciplinaire.

Je remercie toute ma famille. Mon épouse Pauline (et ma fille Alice) pour leur soutien sans borne. Mes parents, qui ont su me transmettre certaines valeurs nécessaires à la réalisation d'un tel projet. Mon frère, qui à travers son parcours professionnel et sa personnalité m'a toujours donné le bon exemple.

Je remercie vivement les membres du jury, d'avoir accepté de lire, critiquer, juger mon travail.

Enfin, un remerciement sincère à tous les sujets volontaires de cette étude. Se mettre en position d'évaluation n'est jamais chose aisée. Je suppose que cela est d'autant plus difficile lors d'une étude psychologique. Tous les participants se sont pliés à cet exercice avec gentillesse et générosité. Connaissant désormais la gageur que représente le recrutement de participants à une étude, c'est sans aucune démagogie que je me permets d'affirmer que, sans eux, ce travail n'aurait pas pu exister.

Table des matières

UNIVERSITE PARIS 8 – VINCENNES-SAINT-DENIS	1
THÈSE DE DOCTORAT.....	1
RESUMÉ.....	2
INTRODUCTION.....	13
I. ELABORATION THEORIQUE	19
I.1. De la psychologie de la santé au modèle bioneuropsychosocial	19
I.1.1. La psychologie de la santé	19
Stress et coping dans la maladie.....	20
I.1.2. L'exemple des maladies neurologiques : la nécessité d'une approche bio-neuro-psycho- sociale.....	28
I.1.3. L'évaluation de l'ajustement à la maladie : les émotions, l'anxiété, la dépression et la qualité de vie	30
L'anxiété.....	30
Les troubles de l'humeur et des émotions : approche théorique	32
La qualité de vie	36
I.2. La dystrophie myotonique de Steinert (DM1).....	38
I.2.1. Epidémiologie	38
I.1.2. Génétique	38
I.1.3. Quelles sont les causes de la DM1 ?.....	40
I.1.4. Les différentes formes de la DM1.....	41
I.3. Le fonctionnement neuropsychologique dans la DM1, chez l'adulte.....	44
I.3.1. Les travaux initiaux sur les atteintes cognitives dans la DM1 (les études avant 1995) ...	44
I.3.2. Les atteintes cognitives : la notion de profil neuropsychologique chez l'adulte DM1 (les études depuis 1995).....	47
I.3.2.1. Le niveau intellectuel global	47

I.3.2.2. Fonctions exécutives	48
I.3.2.3. Capacités visuo-spatiales/visuo-constructives	49
I.3.2.4. Mémoire	51
I.3.2.5. Attention et vitesse de traitement de l'information	52
I.3.3. L'évolution des altérations cognitives, et ses rapports avec les anomalies cérébrales.....	53
I.4. Le profil psychologique et émotionnel dans la DM1.....	59
I.4.1. Les types de personnalité	59
I.4.2. Anxiété et dystrophie myotonique de Steinert	60
I.4.3. Troubles émotionnels et troubles dépressifs dans la DM1.....	61
I.4.4. Coping et DM1.....	66
I.4.5. L'apathie dans la DM1.....	68
I.4.6. Qualité de vie et DM1	69
I.4.7. La fatigue dans la DM1	73
I.4.7.1 Qu'est-ce que la fatigue?.....	73
I.4.7.2. Fatigue et DM1	75
I.5. La dystrophie facio-scapulo-humérale.....	79
II. OBJECTIFS ET HYPOTHESES	82
II.1. Objectif principal	82
II.2. Objectifs spécifiques.....	82
II.3. Hypothèses.....	83
II.3.1. Hypothèses générales.....	83
II.3.2. Hypothèses spécifiques.....	84
III. METHODOLOGIE	87
III.1. Le lieux de recherche	87
III.2. Caractéristiques des groupes	87
III.3. Description des outils d'évaluation	90

III.3.1. Les variables indépendantes génétiques et neuromusculaires.....	90
III.3.2. Les évaluations psychologiques	91
III.4. L'analyse statistique	108
IV. RESULTATS	109
IV.1. Les plaintes principales spontanées des sujets	109
IV.2. Relations entre la maladie et la dépression et l'anxiété	113
IV.2.1. Valeurs descriptives de la dépression et de l'anxiété.....	113
IV.2.3. Les relations entre les facteurs émotionnels et affectifs.....	118
IV.2.2. Les relations entre les stratégies de coping et les troubles affectifs	120
IV.2.3. L'impact des troubles anxio-dépressifs sur l'estime de soi dans la DM1	123
IV.2.4. L'impact des données démographiques et fonctionnelles sur les troubles affectifs....	124
IV.2.5. L'impact des troubles affectifs sur l'adaptation sociale dans la DM1	126
IV.2.6. Les relations entre les stratégies de coping et l'adaptation sociale	128
IV.3. Résultats des évaluations neuropsychologiques.....	130
IV.3.1. Valeurs descriptives des évaluations neuropsychologiques	130
IV.3.2. Description détaillée des résultats à la Batterie Rapide d'Evaluation Frontale.....	133
IV.3.3. L'impact des données démographiques et fonctionnelles sur les capacités neuropsychologiques	135
IV.4. Quelles sont les relations entre les troubles affectifs et les altérations neuropsychologiques ?	137
IV.5. Quelle est la place de l'apathie : entre symptomatologie psychopathologique et trouble neurologique primaire ?	139
IV.5.1. Valeurs descriptives de l'apathie pour les trois groupes	139
IV.5.2. Les relations entre l'apathie et les données démographiques, génétiques et cliniques	140
IV.5.3. Les relations entre l'apathie et les évaluations psychopathologiques dans le groupe DM1	141
IV.5.4. Les relations entre l'apathie et les évaluations neuropsychologiques	141
IV.6. L'impact de la maladie et de son vécu sur la qualité de vie.....	144

IV.6.1. Résultats descriptifs de la qualité de vie dans les trois groupes	144
IV.6.2. L'impact des données démographiques, génétiques et cliniques sur la qualité de vie dans la DM1	146
IV.6.3. L'impact des évaluations psychopathologiques sur la qualité de vie dans la DM1	147
IV.6.4. L'impact des altérations neuropsychologiques sur la qualité de vie dans la DM1.....	149
IV.6.5. L'impact de l'adaptation sociale sur la qualité de vie dans la DM1	151
IV.6.6. Synthèse des études de corrélation avec la qualité de vie dans la DM1.....	153
IV.7. Relations entre fatigue, énergie, somnolence et les autres variables psychologiques	155
IV.7.1. Résultats descriptifs de la fatigue, l'énergie et la somnolence	155
IV.7.2. Quels sont les facteurs mis en jeu dans la fatigue subjective ?	158
IV.7.3. Quel est l'impact de la fatigue subjective sur l'adaptation sociale et la qualité de vie, dans la DM1 ?.....	161
V. DISCUSSION	163
1. Les facteurs neuropsychologiques	164
2. L'apathie.....	170
3. Les facteurs émotionnels et thymiques selon le MINI, la MADRS et l'EHD	175
4. La fatigue subjective, la fatigabilité et la somnolence	192
5. L'impact des facteurs psychopathologiques et neuropsychologiques sur l'adaptation sociale et la qualité de vie.....	198
6. Synthèse des résultats.....	205
VI. LIMITES ET PERSPECTIVES DE L'ETUDE.....	216
CONCLUSION	219
BIBLIOGRAPHIE	222
ANNEXES	238

Liste des tableaux, schémas et graphiques

Schéma I.1. Les stratégies de coping, aspects processuels et déterminants (Bruchon-Schweitzer, 2002)	23
Tableau I.1. : Différences entre deux patients de la même catégorie nosologique, la dépression (Jouvent et al., 1991)	35
Schéma I.2. Le phénomène d'amplification dans la transmission génétique héréditaire de la DM1	39
Schéma I.3. L'accumulation de l'ARN messager anormal, et ses conséquences cliniques.....	41
Tableau I.2. Principales études de corrélations entre données génétiques, neuromusculaires et neuropsychologiques	56
Tableau I.3. : Caractéristiques cliniques de la FSH.....	79
Tableau III.1. : Caractéristiques démographiques et cliniques des groupes	89
Tableau III.2. : Les outils d'évaluation psychologiques et cliniques.....	92
Tableau IV.1.: Les plaintes principales spontanées des patients DM1 (n=41)	109
Graphique IV.1. : Plaintes principales liées à la DM1	110
Tableau IV.2. : Plaintes principales spontanées des patients FSH (n=19).....	111
Graphique IV.2. : Plaintes principales liées à la FSH.....	112
Tableau IV.3. : Résultats aux évaluations de la dépression, l'anxiété, l'estime de soi et les stratégies de coping pour les trois groupes	113
Graphique IV.3. : Niveaux d'anxiété-état par groupe (en pourcentage).....	116
Graphique IV.4. : Niveaux d'anxiété-trait par groupes (en pourcentage)	116
Tableau IV. 4. : Inter-corrélations entre les évaluations psychopathologiques pour le groupe DM1 – R de Spearman (N=41)	118
Tableau IV. 5. : Inter-corrélations entre les évaluations psychopathologiques pour le groupe FSH – R de Spearman (N=19)	119
Tableau IV. 6. : Inter-corrélations entre les évaluations psychopathologiques pour le groupe contrôle – R de Spearman (N=20)	119
Tableau IV.7. : Corrélations entre les évaluations psychopathologiques et les stratégies de coping pour le groupe DM1 (N=33).....	121
Tableau IV.8. : Corrélations significatives entre l'estime de soi et les tests psychopathologiques (groupe DM1, N=41).....	123
Tableau IV.9. : Corrélations significatives entre les données cliniques, génétiques, fonctionnelles et les tests évaluant les troubles psychopathologiques du groupe DM1 (N=41)	124
Tableau IV.10. : Résultats descriptifs dans les différents domaines de l'adaptation sociale pour les trois groupes (échelle SAS-SR).....	126
Tableau IV.11. : Etude de corrélation entre l'adaptation sociale et les troubles affectifs – R de Spearman (groupe DM1, N=33).....	127
Tableau IV.12. : Résultats des 3 groupes aux évaluations neuropsychologiques.....	130
Tableau IV.13. : Moyennes des épreuves de la BREF, pour le groupe DM1 (N=32).....	134

Tableau IV.14. : Etude de corrélations entre les données démographiques, génétiques, fonctionnelles et les évaluations neuropsychologiques pour le groupe DM1- R de Spearman (N=41)	135
Tableau IV.15. Etude de corrélations entre les évaluations neuropsychologiques et les évaluations psychopathologiques (DM1, N=41)	137
Tableau IV.16. : Résultats à l'échelle d'évaluation d'apathie (3 groupes)	139
Schéma IV.1. : Intensité de l'apathie pour les 3 groupes, par catégorie (en %)	140
Tableau IV.17. : Etudes de corrélations entre l'apathie et les évaluations psychopathologiques (N=37)	141
Tableau IV.18. : Etude de corrélations entre l'apathie et les évaluations neuropsychologiques (groupe DM1, N=41)	142
Tableau IV.19. : Moyennes de l'évaluation de la qualité de vie pour les 3 groupes	144
Tableau IV.20. : Comparaison des moyennes entre les différents domaines de la Qualité de vie, pour les 3 groupes (T de Student)	144
Tableau IV.21. : Etudes de corrélations entre la qualité de vie et les données démographiques, génétiques et cliniques pour le groupe DM1 (N=41)	146
Tableau IV.22. : Etudes de corrélations entre la qualité de vie et les évaluations psychopathologiques pour le groupe DM1 (N=41)	147
Tableau IV.23. : Comparaison des moyennes de qualité de vie entre les sujets DM1 présentant un diagnostic d'épisode dépressif majeur et les sujets DM1 non déprimés	148
Tableau IV.24. : Etudes de corrélations entre la qualité de vie et les évaluations neuropsychologiques pour le groupe DM1 (N=41)	149
Tableau IV.25. : Etudes de corrélations entre la qualité de vie et les évaluations de l'adaptation sociale pour le groupe DM1 (N=41)	151
Tableau IV.26. : Moyennes des résultats aux évaluations de la fatigue, de l'énergie et de la somnolence des 3 groupes	155
Tableau IV.27. : Etude de corrélations entre la fatigue subjective et les données démographiques, génétiques, cliniques et la somnolence dans la DM1	158
Tableau IV.28. : Etude de corrélations entre la fatigue subjective et les évaluations psychopathologiques ..	159
Tableau IV.29. : Etude de corrélations entre la fatigue subjective et les évaluations neuropsychologiques ..	159
Tableau IV.30. : Etude de corrélation entre la qualité de vie, l'adaptation sociale et la fatigue subjective....	161
Schéma V.1. : Origine biologique indirecte de la diminution des domaines « physique », « environnement » et du score total de la qualité de vie, via des facteurs neuropsychosociaux	200
Schéma V.2. : Modèle explicatif de l'implication des facteurs affectifs sur l'adaptation à la DM1	206
Schéma V.3. : Modèle explicatif de l'implication des facteurs neuropsychologiques sur l'adaptation à la DM1	207
Schéma V.4. : Impact des facteurs psychopathologiques et neuropsychologiques dans l'adaptation à la DM1, modèle intégratif	209

*La santé
c'est la capacité que possède tout homme
de s'affirmer face au milieu
ou de prendre la responsabilité de sa transformation.*
(Illich, 1975)

INTRODUCTION

Ce travail s'inscrit dans une approche intégrative de plusieurs champs de la psychologie clinique : la psychologie de la santé, la psychopathologie et la neuropsychologie. Les réactions des individus face à des situations stressantes ne peuvent être comprises qu'à travers un modèle pluridisciplinaire « réalisant l'intégration des acquis tant au niveau *physiologique* (identification des structures et voies nerveuses impliquées), *psychologique* (description cognitive et affective de la réaction et identification des variables de personnalité influentes), que *social* (identification autant des éléments potentiellement stressants de l'environnement que du rôle protecteur des contacts sociaux et de l'entourage intime) [Paulhan et Bourgeois, 1995¹].

La dystrophie myotonique de Steinert (DM1) semble constituer un modèle pertinent pour effectuer ce type de lecture psychologique plurielle. En effet, si la DM1 a des conséquences physiologiques particulières, et met le sujet en situation de handicap fonctionnel, elle implique également des dysfonctionnements psychiques et/ou cognitifs.

L'expérience de la maladie bouleverse et interroge tous les domaines de l'existence : quelle sera l'évolution de mes capacités physiques ? Comment aborder la parentalité lorsque l'on est porteur d'une maladie potentiellement transmissible ? Quelles sont les enjeux particuliers

¹ Paulhan et Bourgeois. (1995). Stress et coping : les stratégies d'ajustement à l'adversité, p.86.

dans l'abord de la sexualité, lorsque l'on est atteint d'une maladie neuromusculaire ? Toutes ces questions sont rendues particulières par la situation de handicap. L'enjeu, pour le psychologue qui accompagne une personne en situation de handicap, réside dans le fait qu'il doit à la fois lui « reconnaître » ces spécificités et la « penser » dans sa singularité. Derrière tout ce que les personnes en situation de handicap partagent et ont en commun, il y a des sujets, qui vivent la maladie de façon unique, selon leur histoire et leur trajectoire de vie. Ce processus complexe nécessite à la fois une généralisation et une subjectivation des problèmes rencontrés par le sujet.

Devant la complexité d'une pathologie telle que la DM1, nous formulons deux interrogations. Les symptômes psycho-comportementaux peuvent-ils être interprétés comme des éléments intrinsèques de la maladie, et donc comme l'expression clinique du processus neuropathologique de celle-ci ? Ou bien, les symptômes psychologiques sont-ils la conséquence d'une tentative, de la part du sujet, de s'adapter aux événements douloureux provoqués par la maladie ? Il s'agirait alors d'un processus subjectif.

Concernant la première interrogation, si le nombre de répétitions de triplets CTG (défaut génétique à l'origine des manifestations pathologiques de la maladie) est statistiquement corrélé à la gravité du handicap musculaire (Novelli *et al.*, 1993), il pourrait également expliquer les troubles émotionnels et affectifs, ainsi que les altérations cognitives. Or, ces liens entre nombre de répétitions de CTG (*n*CTG) et gravité de la maladie n'ont pas une valeur prédictive individuellement (Marchini *et al.*, 2000). De plus, en ce qui concerne les liens avec le degré des altérations cognitives, les résultats des études expérimentales sont contradictoires (D'Angelo & Bresolin, 2006 ; Meola & Sansone, 2007). Enfin, à l'heure actuelle, encore très peu d'études ont évaluées les liens entre le *n*CTG et les troubles émotionnels et affectifs.

Sur la seconde interrogation, nous supposons que, comme pour toute maladie chronique invalidante, les patients atteints de la DM1 ont un vécu émaillé de nombreuses situations de stress, sources de souffrance psychique potentielle : du choc traumatique de l'annonce du diagnostic à la perte de la marche, en passant par la révélation de la dimension génétique de la maladie, donc potentiellement transmissible à la descendance, et par la diminution progressive de la force musculaire. Face à la situation particulière de la maladie, le patient réagit de manière singulière, selon ses traits de personnalité « pré-morbide », selon la qualité de son environnement socio-familial. La maladie impose une réorganisation pratique du quotidien (prise en charge médicale, aménagements du domicile, aménagements professionnels...),

mais aussi un remaniement psychique profond. Il faut reconsidérer ses espoirs, ses rêves. La transmission de la maladie réveille parfois des douleurs passées, et peut susciter des angoisses pour les enfants déjà nés ou à venir. Le sujet va le plus souvent ressentir des sentiments tels que révolte, injustice, honte ou culpabilité. Cette intensité des émotions peut diminuer progressivement pour laisser la place à une certaine « adaptation à la maladie ». Celle-ci est également singulière, selon un nombre important de facteurs, comme l'histoire de chacun, le moment où se présente la maladie, les modalités psychiques dont dispose l'individu, la flexibilité de ses croyances et de ses comportements ; mais aussi selon la qualité de ses relations familiales et sociales, c'est-à-dire le soutien qu'il peut recevoir et percevoir. Certaines personnes auront tendance à réagir en prenant du recul par rapport aux événements, et à observer leurs émotions. A l'extrême, certains d'entre eux seront incapables d'agir ni même de réagir, prisonniers de pensées figées et obsédantes. D'autres, au contraire, se précipiteront dans l'action : ils rechercheront des informations sur la maladie, multiplieront des demandes de soin, de conseils pratiques. Certains d'entre eux se focaliseront tant sur l'action qu'ils n'écouteront pas ce qu'ils ressentent émotionnellement. Toute forme d'émotion (surtout négative) sera exclue du champ de la conscience. Une bonne adaptation ne se mesure pas, si ce n'est par l'intégrité du bien-être subjectif. Si l'on considère l'angle proposé dans cette deuxième interrogation, les symptômes psychologiques observés – tels que troubles de l'humeur et troubles anxieux - seraient alors interprétés comme des symptômes de nature réactionnelle.

Quelle que soit la nature de ces symptômes, leurs conséquences sur la vie sociale, professionnelle et la qualité de vie semblent majeures. Les études sur la qualité de vie (QDV) chez des patients atteints de dystrophies musculaires ont effectivement montré que ces patients percevaient des niveaux faibles de QDV, aussi bien sur la sphère physique que sur la sphère psychologique (Ahlström et Gunnarsson, 1996 ; Boström et Ahlström, 2005). Les études sur la DM1 spécifiquement montrent que les répétitions de CTG ne semblent pas être associées à une moins bonne perception de la QDV. Certaines pistes impliquent à la fois des troubles cognitifs, de la fatigue et des troubles dépressifs et anxieux (Antonini *et al.*, 2006). Mais trop peu d'études ont cherché à explorer l'ensemble de ces dimensions sur la perception de la qualité de vie. L'importance de la mise en place d'une étude multifactorielle est démontrée par ce constat.

Nous pensons qu'il est nécessaire de dépasser la dichotomie : tout biologique – tout psychologique. Les symptômes psychologiques de la DM1 sont de nature multifactorielle ; ainsi, leur approche étiologique et thérapeutique doit tenir compte de ces facteurs biologiques, psychologiques, neuropsychologiques et environnementaux.

A la lumière des progrès récents en neurologie, neuropsychologie et en neuropsychiatrie, il nous semble intéressant d'étudier les manifestations psychoaffectives des patients atteints de DM1, en rapport avec leurs atteintes génétiques et neuropsychologiques. Les traitements médicamenteux et les prises en charge ciblées sur la régulation des perturbations émotionnelles sont des outils thérapeutiques efficaces dans la prise en charge de patients atteints de maladies neurologiques, comme il a été démontré dans la maladie d'Alzheimer (Arbus, 2008). Mais pour les utiliser efficacement, il faut une meilleure connaissance de l'évolution des symptômes dans le temps, de leurs relations avec les lésions cérébrales et les anomalies fonctionnelles.

Parallèlement, l'évolution des modèles et concepts en psychologie de la santé permettent actuellement d'appréhender les issues émotionnelles et psychologiques d'une situation stressante, comme le handicap. Et ce, de façon intégrative, en prenant en compte à la fois les facteurs environnementaux, psycho-sociaux passés et actuels, biologiques et individuels. Là aussi, les implications thérapeutiques sont telles qu'une modification de la perception de la réalité (la maladie) et des stratégies d'ajustement à cette réalité sont susceptibles de permettre une amélioration du bien-être et de la qualité de vie.

Enfin, ces deux approches se rejoignent, même si elles tendent parfois à s'ignorer. Les facteurs individuels d'ajustement à la maladie s'appuient sur des « efforts cognitifs, émotionnels et comportementaux » de la part de l'individu. Qu'en est-il quand ces processus cognitifs ou quand les processus neurologiques sous-tendant les émotions sont altérés ? Inversement, les altérations neurologiques observées chez des personnes malades depuis un certain nombre d'années peuvent être la résultante d'autant d'années de difficultés émotionnelles à vivre avec cette maladie (*cf.* la plasticité neuronale).

Nous nous inscrivons dans une perspective intégrative neurobiopsychosociale, tant d'un point de vue théorique qu'empirique.

Nous n'avons pas la prétention d'évaluer tous ces aspects à la fois dans ce présent travail. Mais, nous souhaitons au moins poser ce regard "intégrateur" de la façon la plus appropriée possible aux réactions psychologiques habituellement observées chez les patients atteints de DM1.

Nous nous sommes basés à la fois sur une revue de littérature la plus aboutie possible, et sur notre expérience de psychologue clinicien au sein d'une unité de pathologie neuromusculaire. Ceci nous a permis de souligner les différents domaines à évaluer ; puis d'inférer un certain nombre d'hypothèses quant à leur nature, leur étiologie et leur intensité.

Ainsi, nous pouvons élaborer un objectif principal, déclinable en cinq objectifs différents : *Notre objectif principal est d'éprouver le modèle intégratif d'adaptation à la maladie à travers le « paradigme » de la dystrophie myotonique de Steinert. Pour cela, nous souhaitons analyser le rôle des facteurs génétique, clinique, cognitif, émotionnel, affectif et social, et leur influence sur l'adaptation des sujets et sur leur qualité de vie.*

Une telle compréhension des manifestations psychologiques de la DM1 pourrait constituer un apport conséquent dans la prise en charge de ces patients.

La première partie constitue l'élaboration théorique. Nous y exposons les différents modèles psychologiques à partir desquels nous avons construit notre recherche : l'étude du stress et de la maladie dans le champ de la psychologie de la santé ; l'étude des conséquences psycho-comportementales dans le champ des maladies neurologiques, selon le modèle bio-neuro-psycho-social ; les troubles émotionnels et affectifs dans le champ de la psychopathologie.

De plus, nous y décrivons la dystrophie myotonique de Steinert et ses principales manifestations neuropsychologiques et psychologiques, ainsi que la myopathie facio-scapulo-humérale. Il s'agit de deux maladies neuromusculaires d'origines génétiques qui constituent, pour la première, notre groupe expérimental, et, pour la seconde, notre groupe témoin.

La seconde partie est consacrée à la présentation de l'objectif principal de cette recherche et de ses objectifs spécifiques. Nous y déclinons également les hypothèses générales et spécifiques de l'étude.

Dans la troisième partie, nous présentons notre méthodologie de recherche. Ainsi, nous décrivons le lieu où s'est effectuée l'étude, ainsi que les groupes qui la composent. Puis, nous présentons les différents outils d'évaluation que nous avons utilisés. Enfin, nous présentons l'analyse statistique que nous avons effectuée pour traiter nos données.

La quatrième partie est consacrée à la présentation des résultats. Après une analyse des principales plaintes des patients, nous y présentons les liens entre la maladie et la dépression et l'anxiété, les résultats aux évaluations neuropsychologiques, les relations entre les troubles affectifs et les altérations neuropsychologiques, les résultats concernant l'apathie, l'impact des diverses évaluations sur l'adaptation sociale et sur la qualité de vie. Enfin, nous présentons les résultats relatifs aux symptômes de fatigue et de somnolence, et leurs relations, dans une perspective intégrative, avec les autres variables psychologiques.

Dans la cinquième partie, nous discutons les résultats précédemment décrits. Nous critiquons et comparons ces résultats par rapport aux données issues de la littérature. Nous essayons également de déterminer l'apport de ces résultats, d'un point de vue théorique, mais aussi clinique, dans la prise en charge des patients atteints de maladie neuromusculaire.

La sixième partie fait état des limites méthodologiques que nous observons dans notre étude. Celle-ci est utile, dans le sens où nous proposons également quelques pistes de réflexions qui permettraient de l'améliorer.

Dans cette partie, nous présentons aussi quelques projets de recherche, qui viendront compléter ou poursuivre notre présent travail.

I. ELABORATION THEORIQUE

I.1. De la psychologie de la santé au modèle bioneuropsychosocial

I.1.1. La psychologie de la santé

Dans le domaine de la santé, la psychologie de la santé tient une place privilégiée. Elle s'oppose au dualisme corps-esprit de la conception médicale traditionnelle, ou bien proposé par le modèle biomédical classique. « En psychologie de la santé l'être humain est vu comme un système complexe et la maladie comme le fruit d'une multitude de déterminants et non par la conséquence d'un facteur unique » (Ogden, 2008). Ces facteurs sont d'ordres biologiques (par exemple, une lésion ou la génétique), psychologiques (des comportements, des croyances, etc.) et sociaux (par exemple la classe sociale, ou l'ethnie). Il s'agit du modèle biopsychosocial de la santé et de la maladie (Engel, 1980). Ce modèle place l'individu dans une position active vis-à-vis de sa santé ou de ses maladies. Ses comportements, notamment, peuvent être impliqués dans l'apparition, le maintien ou l'aggravation d'une maladie. De même, le sujet, en cas de maladie, doit être pris en charge dans sa globalité ; on ne modifie pas uniquement les changements qui sont apparus dans son organisme.

En psychologie de la santé, les facteurs psychologiques sont considérés comme « des conséquences possibles de la maladie, mais aussi comme contribuant à son étiologie » (Ogden, 2008). Elle étudie notamment les associations directes et indirectes entre psychologie et santé (par exemple à travers l'étude du stress, et son impact direct sur l'organisme, ou, indirectement, l'impact du stress sur les comportements qui impactent à leur tour la santé). Il s'agit du champ principal de la psychologie de la santé : l'évaluation du rôle des comportements dans l'étiologie de la maladie ; la prédiction des comportements nocifs ou bénéfiques pour la santé.

Mais la psychologie de la santé évalue aussi les conséquences psychologiques de la maladie, comme la subjectivité dans la douleur, ou encore les conséquences de la maladie sur l'anxiété et la dépression. Plus important encore, elle s'intéresse aux interactions entre la maladie et les facteurs psychologiques.

Stress et coping dans la maladie

De la résilience aux stratégies de coping, de nombreuses théories ont été développées dans le but de comprendre les capacités de « faire-face » des sujets ayant souffert d'événements douloureux. Nous avons opté, dans cette présente recherche, pour l'évaluation des stratégies de coping, qui nous semblent plus appropriées à l'évaluation du stress induit par une maladie chronique. En effet, cette théorie est richement documentée en psychologie de la santé.

Le coping se définit comme l'ensemble des « efforts cognitifs et comportementaux, constamment changeants, destinés à gérer les exigences internes et/ou externes spécifiques qui sont perçues comme menaçant ou débordant les ressources d'une personne » (Lazarus & Launier, 1978). Cette définition s'inscrit dans une conception transactionnelle du stress et du coping. En effet, le stress est généré par une situation interactionnelle entre l'individu et l'environnement, situation dans laquelle le sujet se sent débordé ou en danger (physique et/ou mental). Lazarus et Folkman (1984) insistent sur l'importance de chaque « composant » de ce processus : sujet et environnement. L'évaluation *subjective* que se fait le sujet de la situation a au moins autant d'importance et d'impact sur le type de coping utilisé que la réalité objective de la situation. C'est ce qui permet, entre autre, de comprendre pourquoi, dans une même situation, des individus réagiront différemment. Il s'agit de ce que les auteurs Cohen *et al.* (1983) ont nommé le *stress perçu*. Selon Folkman et Lazarus, ce processus cognitif d'évaluation de la situation est appelé évaluation primaire. Si la perte d'un être cher est rarement vécue comme un événement positif, de nombreuses situations de la vie - comme la perte de son emploi par exemple - vont être interprétées par certains individus comme une menace, une perte, mais pour d'autres, comme un défi à relever, ou un bénéfice (un moment de répit, une occasion pour faire le point sur sa vie et réévaluer ses priorités, ses objectifs). Une fois que le stresser a été évalué, l'individu se questionne sur ses capacités personnelles et sociales de maîtrise du stresser. Il s'agit de l'évaluation secondaire. « Les processus transactionnels les plus étudiés au cours de cette phase sont [...] le contrôle perçu et le soutien social perçu, mais il en existe beaucoup d'autres (recherche de sens, attribution causale, référence à des croyances et à des normes subjectives, auto-efficacité perçue, etc.) » (Bruchon-Schweitzer, 2002). Pour ce même auteur, le contrôle perçu est un processus spécifique (situation-dépendant) et transitoire, « ce qui le distingue du lieu de contrôle

(croyance durable et généralisée en notre maîtrise des évènements [...], considérée comme un antécédent dispositionnel plutôt que comme un processus transactionnel) ». D'autres auteurs (Paulhan et Bourgeois, 1995), décrivent le « lieu de contrôle » (*locus of control*, LOC) comme l'élément central du contrôle perçu, sans nier sa nature générale et stable. Cette théorie (Rotter, 1966) du lieu de contrôle définit :

- un lieu de contrôle interne : croyance généralisée selon laquelle les évènements ultérieurs (ou renforcements) dépendent du sujet : actions, efforts, capacités personnelles.
- un lieu de contrôle externe : croyance généralisée selon laquelle les évènements ultérieurs sont attribués à des facteurs externes : chance, hasard, destin, autrui.

De nombreuses études ont montré l'effet positif de l'internalité sur le bien-être émotionnel (par évaluations de la dépression, l'anxiété, la qualité de vie ou l'estime de soi) et l'effet délétère de l'externalité (associée à des troubles anxio-dépressifs, une faible estime de soi, une détresse émotionnelle)². Pourtant, comme nous le verrons ultérieurement pour les stratégies de coping elles-mêmes, les choses peuvent être différentes dans le contexte de la maladie chronique. Lorsque la maladie évolue irrémédiablement, sans que le sujet ne puisse agir sur celle-ci, les sujets « internes » peuvent développer plus de troubles émotionnels que les « externes », car ce mode d'évaluation cognitif du stresser pourrait ne plus être adapté.

Ces évaluations influencent certes les stratégies de coping utilisées par un individu, mais sont elles-mêmes influencées par de nombreux facteurs, qui sont les déterminants individuels et situationnels du coping.

- Les déterminants individuels sont des *déterminants cognitifs* : les croyances (sur soi, le monde), les motivations générales (valeurs, buts, etc.), le lieu de contrôle (interne/externe) ; et des *déterminants conatifs* : les traits de personnalité (anxiété-trait, névrosisme, dépression, hostilité, détermineraient des évaluations particulières négatives, telles que stress perçu élevé, faible auto-efficacité perçue et des stratégies de coping centrées sur l'émotion ; à l'inverse, l'optimisme, le contrôle interne, le fait d'être agréable, l'endurance sont associés à des évaluations plus positives et à des stratégies de coping centrées sur le problème. D'après l'étude de validité de la WCC-R version française (Bruchon-Schweitzer *et al.*, 1996), sur 468 adultes, ce sont les sujets anxieux qui ont le plus tendance à utiliser un coping émotionnel. Les personnes ayant une anxiété-trait élevée auraient tendance à percevoir les évènements stressants comme plus menaçants et auraient une moins grande prévision de contrôle que celles qui ont une anxiété-trait moins élevée (Paulhan et Bourgeois, 1995, p. 49).

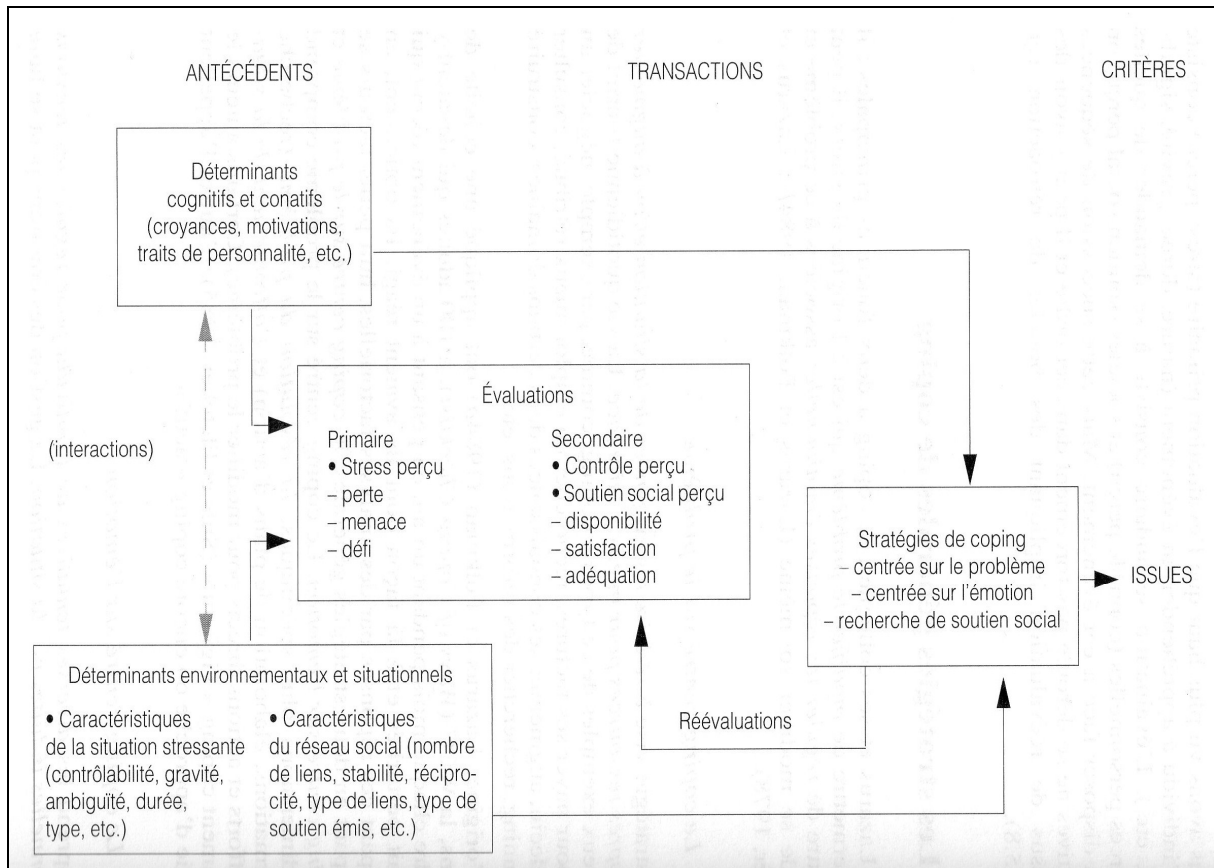
² Pour les auteurs, se référer à l'ouvrage de Bruchon-Schweitzer (2002), pp 235-6.

- *Coping centré sur la recherche de soutien social* : il faut souligner la différence entre réseau social (déterminant environnemental stable et objectif), soutien social perçu (évaluation secondaire : subjective et « non-comportementale ») et recherche de soutien social, qui implique, de la part du sujet, un effort pour solliciter et obtenir l'aide d'autrui. Ici, nous retrouvons la demande de conseils, le fait de ne pas s'isoler, d'accepter la sympathie, le soutien émotionnel.

- Les déterminants situationnels : les caractéristiques concrètes de la situation peuvent aussi influencer, en partie, la nature des stratégies de coping (par exemple la nature de la menace, la durée, l'ambiguïté ou la contrôlabilité du stressor). Ici encore, on comprend aisément comment la nature et la durée du stressor vont influencer l'évaluation et les stratégies de coping : une maladie chronique est bien différente à « gérer » qu'une douleur aiguë, par exemple.

Ainsi, les déterminants influencent les évaluations des événements, qui influencent les stratégies de coping, qui, elles, influencent nos émotions et nos comportements-réponses (*cf.* schéma I.1.).

Schéma I.1. Les stratégies de coping, aspects processuels et déterminants (Bruchon-Schweitzer, 2002)



Certains auteurs (Moos et Schaefer, 1984)³ ont essayé d'appliquer la théorie de l'ajustement à la situation de la maladie physique. Plutôt que de parler de la maladie en termes de stress, ils la considèrent comme une crise, puisqu'elle représente un point de rupture dans la vie d'un individu. Cette crise suscite un certain nombre de changements pour le sujet : au niveau de l'identité, au niveau géographique (déménagements ou hospitalisations nécessaires), un changement de rôle (comme le fait, par exemple, de passer du rôle de l'adulte autonome à celui de personne dépendante, au niveau du soutien social (isolement par exemple), et enfin des changements pour l'avenir (certains projets comme la construction d'une famille, une carrière professionnelle, peuvent être remis en question par la maladie). De plus, cette crise peut être exacerbée par un certain nombre de facteurs, inhérents à la fois à la

³ Moos, R.H. and Schaefer, J.A. (1984). The crisis of physical illness: An overview and conceptual approach. In R.H. Moos (Ed.), *Coping with Physical Illness: New perspectives*, Vol. ", p. 3- 25. New York: Plenum Press. Cité dans Ogden (2008), p.65.

nature de la crise, et au sujet lui-même : la maladie est-elle imprévue ou prévisible ; l'information concernant la maladie est-elle précise ou imprécise ; la signification de la maladie est-elle claire ou ambiguë (les incertitudes concernant les causes et les conséquences rendent plus difficiles sa mise en sens pour le sujet) ; le sujet a-t'il plus ou moins d'expérience avec la maladie en générale ?

Suite à cette crise que représente l'apparition de la maladie, Moos et Schaefer (1984) décrivent trois processus qui constituent le processus d'ajustement :

- 1- L'évaluation cognitive : le sujet évalue initialement la gravité et la signification de la maladie (« Cette maladie est-elle grave ? », « Quelles en seront les conséquences pour ma vie future ? »).
- 2- Les problèmes d'adaptation : Moos et Schaefer décrivent sept problèmes d'adaptation auxquels les patients doivent faire face au cours du processus d'ajustement : 3 problèmes spécifiques à la maladie, et 4 problèmes généraux.

Les problèmes spécifiques sont :

- La gestion de la douleur, de l'incapacité et autres symptômes ;
- l'adaptation à l'environnement hospitalier et les procédures de traitement particulières ;
- développer et entretenir de bonnes relations avec l'équipe de soins.

Les problèmes généraux sont les suivants :

- la préservation d'un équilibre émotionnel raisonnable ;
- La préservation d'une image de soi satisfaisante et le maintien d'un sentiment de compétence et de maîtrise
- La préparation à un avenir incertain.

3- Les capacités de coping

Nous n'aborderons ici que les stratégies de coping appelées *générales*, par souci de clarté, car notre recherche est centrée sur ces stratégies principales.

La notion de coping est issue de l'anglicisme provenant de « *to cope with* » qui signifie « faire face », « s'adapter », « s'ajuster ». Les définitions du coping varient énormément d'un auteur à l'autre. Ceci a deux conséquences directes : (i) une prolifération de stratégies de coping différentes (parfois jusqu'à 28 stratégies différentes dans une même échelle) ; (ii) un certain nombre de stratégies identiques sur le fond, mais définies et nommées différemment. Nous ne décrivons ici que les deux stratégies générales (Suls et Fletcher, 1985⁴), nommées

⁴ Suls, J., and Fletcher, B. (1985). The relative efficacy of avoidant and non-avoidant coping strategies: a meta-analysis. *Health Psychology*, 4, 249-288. Cité dans Bruchon-Schweitzer (2002), p 364.

classiquement : coping centré sur le problème (ou la tâche) et coping centré sur les émotions ; ainsi que la méta-stratégie appelée coping centré sur la recherche de soutien social.

- *Coping centré sur le problème* : ce sont des stratégies dites vigilantes (*vigilant coping*), telles que : attention, implication, attitude non défensive, résolution de problème, plans d'action. Ce type de coping est dit « actif ». Il est caractérisé par les efforts fournis par un individu pour affronter la situation, par une recherche d'informations et par des actions effectives.

- *Coping centré sur les émotions* : ce sont des stratégies dites évitantes (*avoidant coping*), telles que distraction, fuite, répression, évitement, déni, résignation, fatalisme, auto-accusation, culpabilité, tentatives de contrôle de la tension émotionnelle ou au contraire expression émotionnelle intense par des pleurs ou de la colère, ..., ce type de coping est aussi décrit dans la littérature comme « passif ». Ce sont des stratégies orientées vers la personne.

Le terme de coping centré sur les émotions peut induire en erreur. En effet, une personne en souffrance émotionnelle, qui exprimerait violemment cette détresse par de la colère ou des pleurs, serait classée dans un coping centré sur les émotions ; tandis que si ce même individu fait la démarche d'aller consulter un psychologue pour travailler sur ces émotions, ou s'il recherche la compassion et une oreille attentive auprès de ses amis, il sera plutôt classé dans un coping actif, centré sur la résolution du problème (dans la méta-catégorie recherche de soutien social, pour ce qui est des amis). La différence ne semble donc pas se situer au niveau de la nature impliquée dans le coping – en l'occurrence ici l'émotion – mais plutôt au niveau de la « direction » comportementale déployée par le sujet : vers la source ou vers un tiers, plutôt que vers soi-même. Les mêmes cris, les mêmes pleurs seront dits « centrés sur l'émotion » s'ils sont émis par le sujet seul, donc potentiellement dépressogènes ; mais ils seront classés comme « centrés sur le problème » s'ils sont partagés avec un tiers, car celui-ci peut offrir un retour potentiellement constructif. Nous remarquons ici que lorsque la source est perçue comme incontrôlable par le sujet, les stratégies actives peuvent alors s'opérer non plus sur la source elle-même, mais sur les effets psycho-physiologiques induits par la source, tout en gardant une certaine efficacité. A ce sujet, Stanton *et al.* (1994, 2000a & 2000b) ont créé et validé empiriquement un nouveau concept. Ils se sont basés sur un triple constat : 1- le coping centré sur les émotions, classiquement décrit, regroupe trop de notions ; 2- il est toujours exploité comme un coping négatif ; 3- enfin, les échelles évaluant ce type de coping sont saturées en items décrivant de la détresse et de l'autodépréciation. Ils distinguent alors l'expression émotionnelle (cris, pleurs, colère) et le processus émotionnel (*emotional*

processing), impliquant les actions dirigées vers la connaissance et la compréhension de ses émotions. Nous glissons ici vers la notion d'efficacité des stratégies de coping.

Bruchon-Schweitzer (2002) rappelle qu'une « stratégie de coping est efficace (ou fonctionnelle) si elle permet à l'individu de maîtriser la situation stressante et/ou de diminuer son impact sur son bien-être physique et psychique ». Il est donc difficile de parler de l'efficacité de la nature d'une stratégie de coping sans évoquer ses conséquences sur le sujet. De plus, comme nous l'avons mentionné précédemment, il y a un double objectif qui est, premièrement la résolution du problème, mais aussi la résolution des conséquences émotionnelles et somatiques du problème pour le sujet. Les deux stratégies de coping principales (centrée sur le problème et sur les émotions) peuvent être utilisées conjointement par un même individu ; elles peuvent interagir, ou encore ne pas être utilisées du tout. A ce sujet, Suls et Fletcher⁵ indiquent « [qu'] il est plus fonctionnel en général de recourir à une stratégie de coping, quelle qu'elle soit, qu'à aucune ». Néanmoins, la plupart des études concluent que les stratégies *vigilantes* ou centrées sur le problème sont corrélées négativement avec l'anxiété, la dépression, les troubles somatiques secondaires et positivement avec la qualité de vie. « Ce type de coping réduirait la tension subie par l'individu en diminuant (ou en atténuant) le stress » (Bruchon-Schweitzer, 2002). A l'inverse, les stratégies de coping centrées sur le problème sont associées à une détresse émotionnelle, à la dépression et à une moins bonne qualité de vie. Ces résultats restent valables en majeure partie dans le stress spécifique qui est celui des maladies. Des stratégies centrées sur le problème telles que *adhésion thérapeutique, faire des exercices, tenter de contrôler la maladie* ont des effets bénéfiques sur des patients atteints de pathologies diverses (cancer, asthme, diabète, cardiopathies, etc.), selon l'étude de Maes *et al.*⁶ A l'inverse, *l'évitement* (tel que des activités de substitution), surtout s'il n'est pas associé à une confrontation du problème, peut s'avérer délétère. De même, *la fuite* (sous-groupe des stratégies d'évitement), permet l'écoulement temporaire des tensions, en buvant ou en fumant par exemple, mais ne résout en rien le stress ; si le stress persiste, ce type de coping est associé à des symptômes d'anxiété et de dépression, ainsi que des troubles psychosomatiques. Pourtant, il apparaît nécessaire de moduler cette dichotomie coping actif-fonctionnel/coping passif-nocif. En effet, Paulhan et Bourgeois (1995) soulignent que « le coping vigilant peut aussi augmenter l'intensité de l'émotion quand la recherche d'informations révèle que les choses sont pires que ce que l'on

⁵ Suls et Fletcher (1985), cité dans Bruchon-Schweitzer (2002), p. 378.

⁶ Maes et al. (1996), cité dans Bruchon-Schweitzer (2002), p. 382.

pensait ou que rien ne peut être fait pour changer le cours des événements ». De même, selon les mêmes auteurs (Paulhan et Bourgeois, 1995), certaines stratégies cognitives apparentées au déni peuvent avoir une certaine efficacité pour abaisser les tensions émotionnelles, lorsque des individus sont confrontés à des situations stressantes de courte durée et incontrôlables (maladie grave, perte d'un proche). Il s'agit de stratégies telles que *l'humour*, *la réévaluation positive* (transformer une menace en défi : « je vais combattre cette maladie de toutes mes forces »), *la prise de distance par distraction*, *l'exagération des aspects positifs d'une situation* (« depuis que j'ai cette maladie, tout va mieux dans ma vie »). Dans l'étude du coping chez des femmes atteintes de cancer du sein métastatique, certains résultats montrent que des stratégies émotionnelles utilisées très tôt après l'annonce diagnostic jouent un rôle protecteur sur le bien-être émotionnel et la survie, évaluée 5 ans après (Greer et al., 1979⁷) ; tandis qu'un coping centré sur le problème (*combatif*) utilisé à ce moment aurait un impact négatif sur la qualité de vie ultérieure (Cousson-Gélie, 1997⁸).

Shontz (1975)⁹, a décrit trois stades par lesquels passent souvent les patients pour s'ajuster au diagnostic d'une maladie chronique :

- 1- Le choc : les personnes sont déconcertées, elles se comportent d'une manière automatique et peuvent sembler détachées de la situation.
- 2- La réaction à la rencontre : ce stade se caractérise par une pensée désorganisée et des sentiments de perte, de chagrin, d'incapacité et de désespoir.
- 3- Le retrait : ce stade est caractérisé, selon Shontz, par le déni du problème et ses implications et le repli sur soi.

L'étude de Bungener *et al.* (2005), chez des sujets atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA), tend à nuancer ces résultats. Si les sujets utilisent bien de manière préférentielle des stratégies émotionnelles dans les premiers mois après l'annonce du diagnostic – et si cette tendance disparaît progressivement pour laisser la place à une utilisation privilégiée des stratégies centrées sur le problème après 12 mois suivant l'annonce – celles-ci sont plutôt associées à de plus grandes perturbations émotionnelles. Mais, dans cette étude, tout comme dans l'étude précédente du même auteur associé à des collaborateurs (Delmas et al., 2004¹⁰), les sujets atteints de SLA présentent généralement peu de perturbations psychopathologiques.

⁷ Cité dans Bruchon-Schweitzer (2002), p. 380.

⁸ Idem.

⁹ Cité dans Ogden (2008), p.63.

¹⁰ Pour la description de cette étude (présentée lors du Xe Colloque National et International Junior en Psychopathologie, 2004), voir Bungener *et al.*, 2005.

Ainsi, un coping émotionnel peut s'avérer efficace dans une situation de stress aigu : (i) soit immédiatement, comme régulateur de tension émotionnelle ; (ii) soit, dans un second temps ; il sera alors d'abord associé à des perturbations émotionnelles, puis celles-ci tendront à diminuer. Dans les deux cas, le coping émotionnel permettrait un temps de travail psychique, autorisant la mise en place ultérieure de stratégies plus adaptées. Si ce temps de stratégies émotionnelles semble de bon pronostic pour la suite de l'ajustement à l'évolution d'une maladie, il semble impératif que des stratégies plus actives soient ensuite mises en place par le sujet. Pourtant, quand la situation stressante est à priori incontrôlable, le coping centré sur le problème serait peu adapté car il susciterait un épuisement du sujet. En revanche, un coping émotionnel préserverait l'estime de soi et éviterait d'être submergé par la détresse, mais à court terme seulement (souvenons-nous que le coping émotionnel peut être caractérisé par le déni, les rêveries, la distraction). L'évaluation de « l'efficacité » du coping ne peut donc pas se réduire à la stratégie de coping elle-même, mais doit prendre en compte l'ensemble des dimensions individuelles, environnementales et situationnelles décrites jusqu'ici.

I.1.2. L'exemple des maladies neurologiques : la nécessité d'une approche bio-neuro-psycho-sociale

L'étude des troubles associés aux pathologies neurologiques a été le plus souvent focalisée sur les altérations cognitives, telles que la mémoire, l'attention ou le langage. Pourtant, les troubles du fonctionnement émotionnel sont des manifestations fréquentes et importantes dans la plupart des maladies neurologiques.

La maladie neurologique suscite la rencontre de la personnalité pré-morbide du sujet et de ses modifications ou de ses exacerbations spectaculaires dues aux lésions cérébrales. De plus, le handicap requiert des remaniements psychiques coûteux, pour permettre l'acceptation, la reconstruction de l'identité, et l'adaptation à l'évolution de la population. Ces remaniements psychiques sont des caractéristiques communes à tout type de handicap. Mais la particularité des atteintes neurologiques réside en ceci que les structures ou les processus sous-tendant les capacités mentales sont parfois altérés. La motivation est un moteur essentiel dans le parcours de réhabilitation, qu'il soit physique, psychique ou social ; l'apathie peut apparaître alors comme une entrave « primaire » à cet effort essentiel du sujet. La nature et les conséquences des troubles sont alors indissociables, dans les maladies neurologiques. De même, la maladie

neurologique impacte les sphères sociales et professionnelles, à cause d'une « double-contrainte » : le handicap physique (qui limite les possibles pragmatiques) et le handicap cognitif (qui altère parfois les capacités intellectuelles et/ou les capacités de communication). Sur ce « terrain infertile » certains troubles psychiatriques sont susceptibles d'émerger. Les plus courants sont les syndromes dépressifs et anxieux. Ici encore, il est difficile de distinguer les manifestations réactionnelles des effets directs des perturbations neurologiques. Emotions et cognitions sont intimement liés, via des structures du système nerveux central, telles que les noyaux gris centraux ou les structures orbito-frontales (Damasio, 1995). Les conséquences des lésions cérébrales en sont les meilleures démonstrations.

Pour tous ces facteurs suscités, il semble intéressant d'appréhender leurs interactions réciproques, plutôt que de les aborder par une approche linéaire.

Fayada (2003) propose une approche intégrative des données issues de la neurologie, de la psychiatrie, de la psychologie des émotions et des neurosciences, pour une évaluation et une prise en charge des patients cérébrolésés. Elle souligne que « l'interprétation des troubles émotionnels des patients cérébrolésés est délicate entre effet des lésions cérébrales et « réaction » psychique, intrication avec les déficits cognitifs, dans l'exercice traditionnel de la neuropsychologie ».

L'intérêt d'une telle approche est double, nous le découvrirons en filigrane tout au long de ce travail de thèse. Schématiquement, il existe un intérêt clinique et un intérêt de recherche.

L'intérêt clinique, décrit par Fayada, réside dans l'intégration des « données identifiant les anomalies des fonctions liées aux émotions, l'évaluation des difficultés psychiques et des troubles psychiatriques, les données cognitives et les données issues de l'imagerie cérébrale (...) ». Une telle évaluation nécessite le travail d'une équipe pluridisciplinaire pour « penser » (« panser » ?) le patient en confrontant leurs points de vue.

Cette approche est indiquée dans la prise en charge de nombreuses pathologies neurologiques, telles que la sclérose en plaques (Montreuil et Petropoulou, 2003), la maladie d'Alzheimer (Bungener, 2003 ; Arbus, 2008).

Pour la recherche, l'évaluation fine et plurifactorielle de pathologies associant un handicap physique et des altérations neurologiques peut nous aider dans l'émergence de théories sur les fonctions mentales en général (chez le sujet sain). A l'instar de la neuropsychologie cognitive, il pourrait être judicieux d'étudier certains troubles psycho-comportementaux consécutifs aux atteintes cérébrales pour comprendre l'organisation et le fonctionnement des processus mentaux normaux.

Car le tableau que venons de dresser de « la maladie neurologique » est grossier. La réalité des manifestations psycho-comportementales est souvent plus subtile. Ceci rend le décryptage des cliniciens et des chercheurs encore plus complexe. Néanmoins, cela permet de se représenter ces symptômes, non pas comme des entités pathologiques qualitativement différentes de la santé, mais placées le long d'un même continuum.

I.1.3. L'évaluation de l'ajustement à la maladie : les émotions, l'anxiété, la dépression et la qualité de vie

L'ajustement à l'adversité des personnes malades s'évalue par le niveau de santé psychique et le niveau, plus global, de qualité de vie. Si le concept de qualité de vie est intrinsèquement associé à celui de santé, donc de psychologie de la santé, celui de santé psychique renvoie au domaine de la psychopathologie. Psychologie de la santé et psychopathologie se recouvrent dans l'évaluation des émotions, de l'anxiété et de la dépression, associées à la maladie organique.

L'anxiété

L'anxiété est définie comme un « état émotionnel de tension nerveuse, de peur, fort et souvent mal différencié » (Dictionnaire Fondamental de la Psychologie, 1997). Certains théoriciens soulignent des différences d'ordre phénoménologique entre angoisse et anxiété, telles que l'implication des paramètres physiologiques (sueurs, palpitations) qui seraient présents dans l'angoisse mais absents dans l'anxiété. Pour d'autres, on ne distingue plus anxiété et angoisse, tous deux sous-tendant un sentiment d'insécurité diffus (Pichot, 1987, VII-XI)¹¹.

L'angoisse n'est pas en soi un phénomène pathologique, mais ce sont sa répétition, son caractère irrationnel et son intensité qui la rende pathologique. De même, l'anxiété peut être normale, voire nécessaire à la vie par sa fonction adaptative, ou au contraire pathologique et invalidante. L'activation du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) fait partie

¹¹ Cité dans « Manuel d'Inventaire d'anxiété ETAT-TRAIT Forme Y », ECPA.

intégrante de la réponse physiologique de l'organisme au stress, réponse décrite par Selye sous le terme de syndrome général d'adaptation (1956), c'est-à-dire l'ensemble des modifications qui permettent à un organisme de supporter les conséquences physiopathologiques d'un traumatisme naturel ou opératoire. Mais des événements répétitifs stressants peuvent « entraîner des altérations au niveau de la mise en place et de la stabilisation des mécanismes neuronaux régulateurs de l'axe HHS se traduisant par une hypersécrétion chronique de CRF (corticotropin-releasing factor), associées à une hypersensibilité au stress qui se maintient par la suite au cours du temps » (Bailly, 2000). Ce phénomène pourrait constituer un socle commun dans l'origine de la dépression et de l'anxiété, selon le modèle stress – anxiété – dépression de Gold et Chrousos (1985).

Selon la classification actuelle du DSM-IV, les troubles liés à l'anxiété sont classés dans l'Axe I (correspondant aux Troubles cliniques) et sont appelés Troubles Anxieux. Les troubles anxieux constituent un ensemble de troubles psychologiques très divers qui ont en commun d'avoir une anxiété pathologique comme symptôme principal. Les différents troubles anxieux, selon le DSM-IV sont : Attaque de panique, Agoraphobie, Trouble panique avec ou sans agoraphobie, Phobie spécifique, Phobie sociale, Trouble obsessionnel-compulsif, État de stress post-traumatique, État de stress aigu, Anxiété généralisée, Trouble anxieux dû à une affection médicale générale, Trouble anxieux induit par une substance, Trouble anxieux non spécifié.

Il existe également une autre façon de définir l'anxiété, il s'agit des versants anxiété trait-état. Les concepts d'anxiété-trait et d'anxiété-état ont été introduits par Cattell & Cheier en 1961 et approfondis par Spielberger en 1966¹².

« Les états de l'organisme sont temporaires et s'expriment par des réactions émotionnelles. Ils existent à un moment donné et ont un niveau d'intensité particulier. Ils se caractérisent par des sentiments de tension, d'appréhension, de nervosité, d'inquiétude et par l'activation du système nerveux autonome » (sueur, pâleur, paumes des mains moites, tachycardie, souffle coupé, etc.). [...] Bien que les états de la personnalité soient « provisoires », ils peuvent réapparaître sous l'effet de stimuli appropriés et ils peuvent durer si les conditions inductrices persistent » (stress chronique). [Par contre, les traits de personnalité peuvent être conceptualisés comme] « des différences interindividuelles relativement durables dans la tendance à percevoir l'environnement d'une certaine façon et à réagir ou se comporter de manière spécifique, ceci

¹² Références cités dans Spielberger (1983).

avec régularité, ce qui permet la prédiction » (Manuel d'Inventaire d'Anxiété forme Y, ECPA).

Les troubles de l'humeur et des émotions : approche théorique

Il convient, à présent, de faire un bref rappel sur les concepts d'émotion et d'humeur, dont nous parlerons beaucoup à travers ce travail de thèse.

L'émotion est un phénomène patent de la condition humaine. Il n'est pourtant pas réservé à l'être humain, de nombreux animaux en feraient aussi l'expérience. Contrairement à la passion, dans le sens philosophique, l'émotion est impétueuse mais passagère et capricieuse ; tandis que la passion prend du temps pour s'enraciner. Les conditions du déclenchement de l'émotion ont suscité d'importants débats – la conscience de l'émotion précède-t-elle la sensation physiologique de l'émotion ou est-ce l'inverse ? - et l'expression émotionnelle, elle-même, est source de controverses quant à lui reconnaître telle ou telle fonction. On s'accorde aujourd'hui pour reconnaître deux fonctions principales : « celle d'aider à la régulation des tensions émotives elles-mêmes, donc à la restauration d'un état d'équilibre ; celle de composer une sorte de langage décodable par les congénères, voire universel » (*Dictionnaire fondamental de la psychologie*, Larousse, 1997). La deuxième de ces fonctions est la plus proche de la signification étymologique du terme émotion : du latin *ex-movere*, il signifie mouvement vers l'extérieur.

La psychologie cognitive, en s'opposant au béhaviourisme pur et dur, cherche à comprendre les états mentaux qui sous-tendent nos comportements. Cette étape importante dans l'évolution des pensées sur les émotions a permis de considérer les émotions comme un processus complexe, mettant en relation des dimensions cognitives, physiologiques et comportementales :

- une évaluation cognitive (*appraisal*),
- des sensations physiologiques et physiques (modification du rythme cardiaque, du tonus musculaire, de la vigilance, de la sudation...),
- des réponses motrices spécifiques (allant de la crispation des muscles du visage à la fuite ou à l'attaque, pour le cas d'une situation menaçante ; du sourire au fait de "sauter de joie" dans une situation agréable).

- des représentations mentales ou expérience cognitive consciente (composante subjective : interprétation des intentions d'autrui et sentiments relatifs à l'état interne modifié par l'émotion).

La fonction fondamentale des processus émotionnels se situe aussi dans une perspective darwinienne de l'évolution en favorisant l'adaptation de l'organisme à son environnement. Selon la théorie évolutionniste, Paul Ekman (1994) – inspiré des travaux de Darwin (1872) – insiste sur la valeur adaptative et phylogénétique des émotions. Pour Darwin, il existe des catégories universelles d'émotions, innées et associées de façon univoque à des expressions faciales. Ce qui lui permet de définir la joie, la tristesse, la peur, la colère, la surprise et le dégoût comme étant les 6 émotions de base, émotions fondamentales et biologiquement universelles.

Ces modèles théoriques sont encore utilisés aujourd'hui, et sont intéressants d'un point de vue conceptuel ; mais peu de place y est laissée à la compréhension de l'expérience subjective ; en effet, il s'agirait surtout de modèles permettant d'expliquer la « mise en œuvre de comportements émotionnels » (Belzung, 2007).

Dans les années 90, le neurologue Antonio Damasio découvre l'interdépendance des processus cognitifs, physiologiques et émotionnels, qu'il formalisera dans son hypothèse des "marqueurs somatiques". Sa théorie, reposant sur des expérimentations cliniques (1995), montre que, sans émotion, l'individu ne peut vivre en société. Tout part du constat expérimental que deux mécanismes sont à l'œuvre au cours d'une prise de décision : la voie de la raison, qui utilise les connaissances et la logique, et un mécanisme par lequel l'émotion rétrécit le champ de la décision, simplifiant la tâche de la raison.

Schématiquement, la voie de l'émotion correspond aux projections du thalamus sur une structure proche de celui-ci, appelée amygdale. Il s'agit d'une zone liée à l'apprentissage, notamment des expériences de succès et d'échec, de récompense et de punition. Conjointement à cette voie courte, une voie longue, issue elle aussi du thalamus, projette sur les cortex sensitifs primaires où se déroulent des traitements plus élaborés. Les nouvelles informations sont alors comparées avec celles du système limbique (hippocampe, amygdale...), liées aux émotions et à la mémoire. Enfin, le cortex orbito-frontal permet de moduler la valeur de la situation telle qu'elle est analysée par l'amygdale, ce qui fournit les informations nécessaires au cortex moteur pour déclencher une réponse comportementale (théoriquement) adaptée à la situation. Le souvenir des émotions passées, réactivé par un circuit neuronal qui prend en compte les modifications corporelles liées à l'émotion, va ainsi influencer ("marquer") la décision finale en attirant l'attention sur les conséquences à venir ou

en interférant avec la raison (Bechara *et al.*, 2000). Ces marqueurs sont issus de notre mémoire émotionnelle, qui crée peu à peu des catégories (joie, deuil...) reliant l'image d'objets ou d'évènements à des états corporels (somatiques) plaisants ou déplaisants. Le rappel des informations contenues dans ces marqueurs peut être conscient ou inconscient. Il s'agit d'une perspective holistique qui enracine la pensée dans le corps, les deux interagissant avec l'environnement physique et social.

Il convient de souligner les caractères à la fois brutal et relativement bref de l'émotion, qui caractériseraient les principales distinctions entre émotion et humeur.

L'humeur, en effet, constitue un état durable, bien que fluctuant dans le temps. Montreuil et Petropoulou (2003), dans une explicitation synthétique de l'approche conceptuelle contemporaine de l'émotion et de l'humeur, décrivent l'humeur comme une résultante assez générale des tendances de l'individu ; elle se situe dans la dimension particulière qui va du pôle caractérisé par le plaisir et l'expansion à un autre pôle de tristesse et de retrait. L'humeur est d'installation progressive, tandis que l'émotion, comme nous le disions précédemment, est d'apparition brutale. Ainsi, l'humeur peut être considérée comme un état chronique, et l'émotion comme un état aigu. Pour illustrer ce propos, Besche-Richard et Bungener (2006) prennent l'exemple de la colère qui « caractérise un état de durée assez brève et peut être qualifié d'émotion alors que l'irritabilité dure bien plus longtemps et s'apparente à ce que l'on appelle une humeur irritable ». Autre point de distinction important, l'émotion intervient en réaction à une modification de l'environnement, tandis que « l'humeur n'a pas forcément besoin de stimulation extérieure pour être déclenchée » (Besche-Richard et Bungener, 2006). Ainsi, la tristesse est attachée à un objet qui déclenche les réactions physiologiques, le comportement (d'évitement par exemple) et le vécu subjectif d'un individu. Dans l'angoisse, par exemple, c'est l'inquiétude qui est à la base du sentiment d'insécurité, suscitant alors des réactions physiologiques proches de la peur, mais qu'on appelle alors une peur « sans objet ». Au-delà de leurs distinctions, il est important de noter ce que ces phénomènes ont aussi en commun. Ils reposent tous deux sur l'idée de continuum entre émotion/humeur normale et émotion/humeur pathologique. De plus, ils s'influencent mutuellement : un sujet faisant l'expérience d'une tristesse intense et/ou durable présentera alors une humeur dépressive. Inversement, un sujet déprimé dont l'humeur est triste sera plus sensible aux événements négatifs et ressentira une vive émotion de tristesse là où par ailleurs il aurait senti une émotion neutre ou modérée.

Ainsi, les troubles émotionnels évoquent surtout des troubles « phasiques » de l'intensité des émotions, aussi bien sur le pôle réceptif qu'expressif (ressenti et expression des émotions), comme l'éroussement affectif (diminution des réactions émotionnelles positives et négatives), l'anhédonie¹³, la labilité, l'incontinence ou le dyscontrôle émotionnel. Les troubles de l'humeur évoquent eux des troubles « toniques » beaucoup plus larges, touchant tout le corps et le vécu de l'individu (la posture, le sommeil, l'éveil, la pensée, les états mentaux, le comportement, etc.), comme la dépression.

Selon le DSM-IV, les troubles dépressifs forment une sous-catégorie des troubles de l'humeur. « Ils s'expriment par des épisodes durables ou récurrents de dysphorie dépressive avec des expériences de détresse pouvant s'accompagner de perturbations de la faculté de penser ou d'agir et d'un grand nombre de symptômes psychiques ou somatiques (Bruchon-Schweitzer, 2002) ». Certains auteurs (Jouvent *et al.*, 1987 ; 1988 ; 1991) ont étudié la dépression selon différentes valences émotionnelles. En effet, l'humeur dépressive est hétérogène. Ces auteurs sont partis du constat que deux sujets remplissant les critères d'un épisode dépressif majeur (EDM) selon le DSM-III R (et pouvant avoir en commun la tristesse), peuvent pourtant présenter des profils cliniques émotionnels et comportementaux différents (Jouvent *et al.*, 1991) : un profil « anxieux agité/impulsif » ou un profil « ralenti/émoussé » (Voir Tableau I.1.).

Tableau I.1. : Différences entre deux patients de la même catégorie nosologique, la dépression (Jouvent et al., 1991)

Patient A	Patient B
Manque d'intérêt	Irritabilité
Ralentissement	Agitation
Fatigue	Culpabilité
Anorexie	Appétit augmenté
Hypersomnie	Insomnie

¹³ Néologisme créé par Ribot en 1896 pour désigner l'insensibilité au plaisir, la perte d'envie de faire des choses habituellement considérées comme agréables et qui ont pour but de se faire plaisir.

A partir de là, et grâce aux progrès dans les domaines de la neurobiologie et de la pharmacologie, l'étude des composantes émotionnelles constitutives de la dépression s'est imposée, aussi bien dans la compréhension de la schizophrénie, de la dépression, que dans les affections neurologiques. C'est ainsi que Bungener et ses collaborateurs ont mis en évidence un déficit émotionnel chez des sujets infectés par le VIH (Bungener *et al.*, 1995) ; ou encore une symptomatologie dépressive et anxieuse importante dans la maladie d'Alzheimer, malgré l'absence d'EDM ou de trouble anxieux généralisés, selon les critères diagnostiques (Bungener *et al.*, 1996a).

Pour résumer les résultats obtenus de l'étude des dimensions émotionnelles dans l'humeur dépressive, « on peut identifier deux dimensions principales : le déficit émotionnel ou émoussement affectif, qui réunit le manque d'expressivité affective et l'anhédonie, et la perte de contrôle qui réunit l'irritabilité et l'hyperexpressivité » (Besche-Richard et Bungener, 2006).

En ce qui concerne l'étiologie des troubles émotionnels, tout comme pour la dépression et l'anxiété, surtout en ce qui concerne les maladies neurologiques avec des troubles cognitifs avérés et des dysfonctionnements du SNC, les troubles émotionnels pourraient être considérés « comme le reflet de l'effet spécifique de certaines lésions (en particulier frontales et/ou temporales) sur la/les fonctions attribuées aux émotions (Fayada, 2003) » ou, inversement, comme un processus psychologique adaptatif.

La qualité de vie

La qualité de vie (QDV) est un concept qui s'est largement développé dans le domaine de la médecine, et de la santé en général. Le rapport à cette notion, ainsi que sa définition, a connu de nombreuses évolutions au cours des dernières décennies. On est passé d'une conception unidimensionnelle objective – où seule l'absence de maladie était considérée, et évaluée par hétéro-évaluation ; le spécialiste (par exemple le médecin) était aussi le seul expert de la qualité de vie d'un individu – à une conception beaucoup subjective, et pluridimensionnelle : sont considérées aussi bien l'absence de maladie que la présence de bien-être. Si on accorde une place importante à l'absence de maladie dans le bien-être d'un individu, il est accepté de nos jours que le bien-être n'est pas réductible à la bonne santé. Cette conception plus contemporaine de la QDV ouvre la voie de l'auto-évaluation

(considération du point de vue subjectif de l'individu intéressé). De plus, elle recouvre des facteurs multiples tels que santé physique et mentale, bien-être subjectif et matériel.

L'Organisation mondiale de la santé définit en 1994 la qualité de la vie comme « *la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement* ».

Dans le domaine de la santé, les évaluations de la QDV peuvent être globales ou spécifiques. La QDV *globale*, ou *mesures génériques* de la QDV, permettent l'évaluation de groupes très hétérogènes, selon des domaines très variés tels que capacités physiques et/ou fonctionnelles, les ressources mentales et sociales, ainsi que, élément très important à nos yeux, le degré de satisfaction du sujet sur ces différents domaines. La QDV *spécifique*, ou *mesures spécifiques* de la QDV, ont été développées pour rendre compte de l'impact d'un handicap, d'une maladie ou d'un traitement particulier sur différents domaines de la vie. Comme le signale Bruchon-Schweitzer (2002), les mesures spécifiques de la QDV « sont en général plus courtes et plus sensibles au changement que les mesures génériques, mais ne permettent pas de comparaison entre des groupes différents ». Il y aurait donc des mesures de la qualité de vie, et des mesures de la qualité de vie liées à la santé ; cette différence, pourtant majeure, n'est pas toujours spécifiée par les auteurs de ces outils.

I.2. La dystrophie myotonique de Steinert (DM1)¹⁴

I.2.1. Épidémiologie

Il s'agit de la plus fréquente des myopathies héréditaires de l'adulte (*cf.* Annexe 1).

Sa prévalence¹⁵ est d'environ 5 cas pour 100 000 habitants, à l'exception de la région de Saguenay-Lac-Saint-Jean (Québec, Canada), dont la prévalence s'élève à plus 189 cas pour 100 000 habitants.

L'incidence¹⁶ de la dystrophie myotonique de Steinert est de 13,5 pour 100 000 naissances, soit environ 1/7500.

Le taux de mutation¹⁷ est bas : de 0,5 à 1,3.10⁻⁵.

I.1.2. Génétique

La dystrophie musculaire myotonique ou dystrophie myotonique de Steinert (DM1) est une maladie génétique autosomique dominante pléiotropique, associant une dystrophie musculaire, une myotonie et des anomalies d'autres organes. Outre le muscle, l'oeil, le système nerveux, l'appareil cardio-respiratoire, l'appareil digestif, les glandes endocrines peuvent être atteintes.

Le génome humain contient de nombreuses séquences répétées en tandem. Ces séquences sont souvent polymorphes, le nombre de répétitions variant d'un individu à l'autre dans une certaine fourchette définissant la normalité et dont les limites sont propres à chaque répétition.

¹⁴ Partie réalisée avec l'aide de sources AFM : www.afm-telethon.fr.

¹⁵ La prévalence rapporte le nombre d'individus atteints à un moment donné, à celui de la population moyenne au même moment.

¹⁶ L'incidence est le nombre de nouveaux cas. Elle est égale au nombre de cas apparus au cours de la période considérée - par exemple une année - rapportée à la population exposée au risque - ici, le nombre de naissances - indépendamment de la fréquence de la maladie au moment de l'étude.

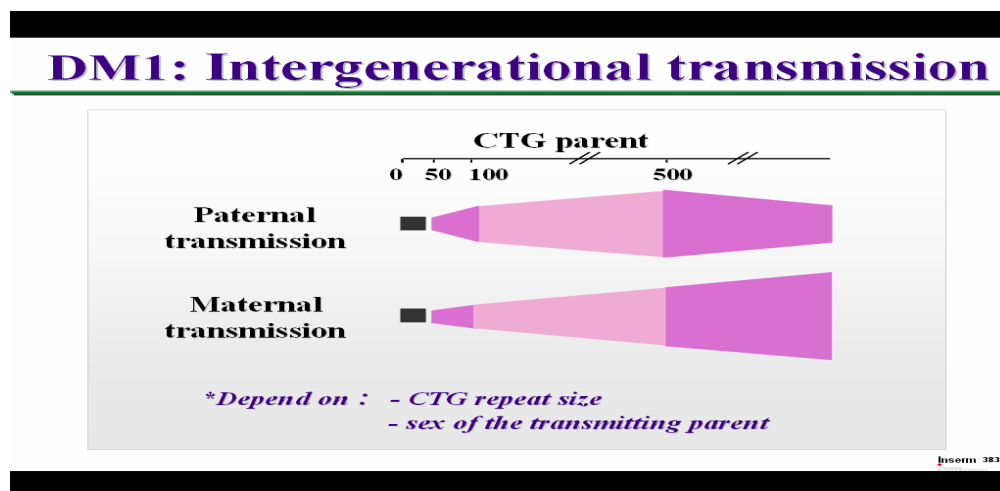
¹⁷ Le taux de mutation représente la proportion de nouveaux cas résultant d'une nouvelle mutation ou néomutation.

Les microsatellites représentent une classe particulière de répétitions en tandem dont le motif est composé de 2, 3 ou 4 nucléotides.

La mutation consiste en une expansion des séquences répétées, c'est-à-dire que le nombre de répétitions de nucléotides dépasse le seuil maximal définissant la normalité.

Le défaut génétique est la répétition d'un triplet CTG (cytosine-thymine-guanine) sur le bras long du chromosome 19 (19q13.2-13.3). On a observé l'amplification du triplet CTG dans la région 3' non traduite du gène d'une protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique : DM-kinase, ou myotonine-kinase. Le nombre normal de copies est de 3 à 37 ; quand le nombre dépasse 40, la séquence répétée devient instable, et le nombre de répétitions a tendance à augmenter lors de la transmission parent-enfant. Les chercheurs parlent "d'amplification" des répétitions ou "d'expansion" de triplets¹⁸.

Schéma I.2. Le phénomène d'amplification dans la transmission génétique héréditaire de la DM1



Dans la DM1, le nombre de répétitions CTG (n CTG) varie d'un individu à l'autre, y compris au sein d'une même famille. Il peut même varier au cours de la vie d'une même personne ou selon les cellules ou organes considérés chez un même sujet.

De façon générale, plus le n CTG est élevé, plus les manifestations de la maladie sont sévères et précoces. Si cela est assez bien accepté pour ce qui est de la corrélation entre le n CTG et le

¹⁸ Pour illustration, voir Schéma I.1

handicap musculaire (Novelli *et al.*, 1993), ce type de corrélation n'a pas une valeur prédictive individuellement (Marchini *et al.*, 2000) pour tous les paramètres de la maladie. Le nombre de répétitions peut augmenter lors de la transmission à la descendance. Cette amplification varie selon qu'elle se transmet par le père (peu d'augmentation) ou la mère (augmentation très importante possible), et la taille initiale des répétitions. C'est le phénomène dit "d'anticipation"¹⁹.

I.1.3. Quelles sont les causes de la DM1 ?

Une accumulation toxique de l'ARN messenger anormal

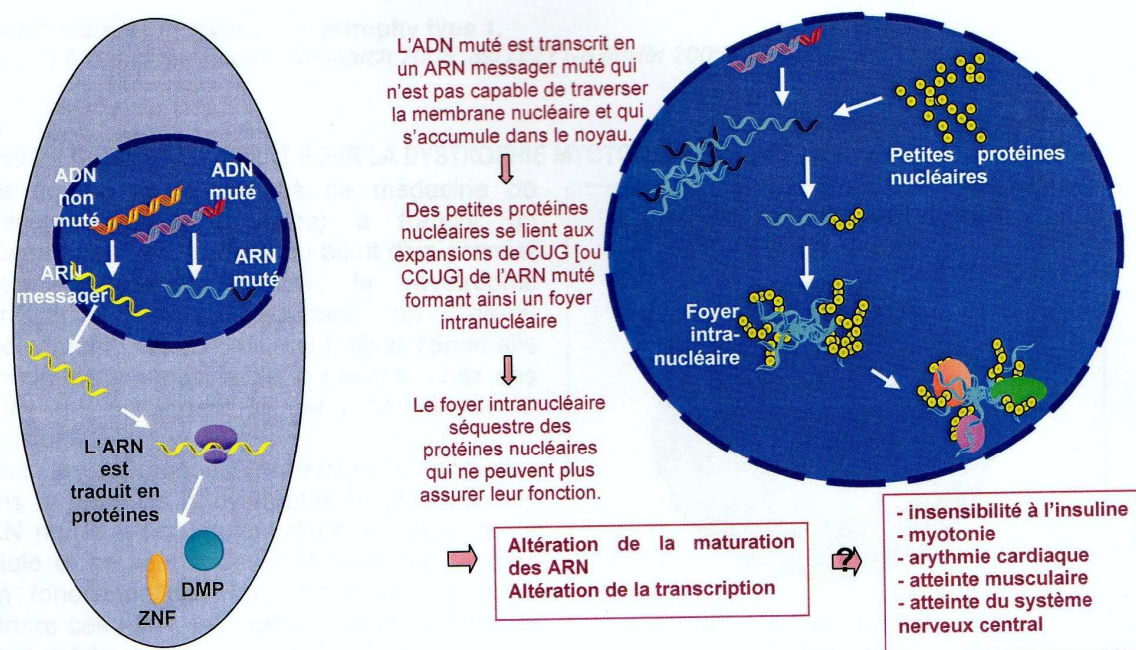
L'hypothèse scientifique communément admise concernant les mécanismes d'apparition de la maladie de Steinert repose sur le rôle toxique de l'ARN messenger anormal produit à partir de la séquence d'ADN qui comporte l'anomalie génétique. En effet, pour produire la protéine DMPK, il faut disposer d'un plan de montage. C'est le rôle de l'ARN messenger. Il est produit dans le noyau par la copie du gène DMPK. Après maturation, l'ARN messenger sort du noyau pour servir de guide à la fabrication de la protéine DMPK. Dans la DM1, lorsque le gène DMPK est transcrit en ARN messenger, l'expansion anormale de répétitions CTG qu'il comporte se retrouve aussi transcrite dans l'ARN messenger. Trop long et formant sans doute des boucles anormales au niveau des répétitions, l'ARN anormal ne peut pas sortir du noyau et permettre la synthèse de la protéine DMPK. Les molécules d'ARN messenger anormal s'accumulent dans le noyau en formant des agrégats dans lesquels certaines protéines nucléaires sont piégées. La présence de ces agrégats provoque des perturbations de l'expression de certains gènes. Les chercheurs ont ainsi découvert que certaines protéines n'étaient pas synthétisées sous leur forme adulte chez les personnes atteintes de la DM1, pouvant expliquer l'atteinte de certains organes touchés dans cette maladie. Par exemple, l'altération de la synthèse du canal ionique à chlore CCL1 peut expliquer la myotonie ; le récepteur à l'insuline est impliqué dans l'utilisation du sucre (glucose) par les cellules et dans la protection contre le diabète. D'autre part, même si les liens n'ont pas encore été démontrés dans la DM1, l'accumulation de la protéine tau (une protéine qui stabilise le cytosquelette des neurones) dans le cerveau est connue pour être toxique dans la maladie d'Alzheimer, et

¹⁹ Pour une illustration, voir Image I.1

pourrait également être le substrat des anomalies cérébrales observées dans la DM1 (Vermersch *et al.*, 1996 ; Sergeant *et al.*, 2001 ; Leroy *et al.*, 2006a & b) ; de même, la troponine cardiaque est impliquée dans la contraction du myocarde ; la myotubularine, quant à elle, joue un rôle dans le trafic membranaire de la cellule et est essentielle au bon développement du muscle squelettique.

Il existe probablement d'autres mécanismes impliqués dans l'apparition des symptômes, qui restent encore à identifier.

Schéma I.3. L'accumulation de l'ARN messager anormal, et ses conséquences cliniques



I.1.4. Les différentes formes de la DM1

Koch et ses collaborateurs, en 1991, décrivent une classification de la maladie de Steinert, par tranches d'âges d'apparition des symptômes :

- Forme légère (DM-mild), appelée également forme pauci-symptomatique, ou encore forme adulte tardive. Des expansions entre 40 et 100 CTG environ sont souvent associées avec cette forme de la maladie. Les patients sont atteints de cataracte et/ou de calvitie précoce. Ils peuvent avoir connus des problèmes musculaires mineurs.

- Forme adulte (DM-adult), appelée également forme « classique » de la DM1. Age d'apparition des symptômes entre 21 et 40 ans. Les signes cliniques sont une perte et une faiblesse musculaire progressive, une myotonie, et une implication d'autres organes : l'œil, l'appareil cardio-vasculaire, le système nerveux central, l'appareil digestif, les gonades. Dans certains territoires musculaires, la myotonie (retard au relâchement musculaire) est le signe cardinal de la maladie. Dans d'autres territoires musculaires, les signes de dystrophie musculaire (atrophie et faiblesse musculaires) prédominent. On retrouve une cataracte chez près de 100 % des patients après 40 ans.

Dans 90% des cas, il existe une atteinte cardiaque (troubles du rythme et/ou de la conduction), parfois responsable de mort subite. L'atteinte respiratoire se traduit par des pneumopathies de déglutition, une faiblesse et une myotonie des muscles respiratoires, ainsi qu'une probable anomalie du contrôle central de la respiration. L'atteinte digestive, essentiellement myotonique, se traduit fréquemment par une dysphagie et/ou des troubles digestifs banals. Les troubles du sommeil sont fréquents. L'atrophie testiculaire a peu de conséquence sur la fertilité. Le morphotype particulier des patients permet parfois à lui seul d'évoquer le diagnostic. L'électromyogramme confirme l'existence de la myotonie par un tracé typique : l'aspect visuel est caractéristique mais encore plus l'aspect auditif, souvent décrit comme le son d'un "bombardier en piqué".

Le pronostic de la forme classique est difficile à établir, car son évolution est variable; la maladie est parfois bien tolérée, parfois responsable d'une impotence fonctionnelle grave : perte de la marche après 15 à 20 ans d'évolution. La progression de la maladie est lente et se fait à vitesse plutôt constante chez un même sujet.

L'espérance de vie d'un patient atteint de dystrophie musculaire myotonique de Steinert peut être normale. L'âge moyen de décès de la forme classique varie selon l'âge de début et le degré de gravité de la maladie, et surtout selon la survenue de complications qui peuvent être indépendantes du degré de gravité. Les complications peuvent être retardées par une bonne prise en charge. Le décès survient le plus souvent par infection broncho-pulmonaire, insuffisance cardiaque, trouble du rythme ou de la conduction cardiaque.

- Forme de l'adulte jeune (DM-Eadult, pour Early adulthood), appelée également forme juvénile. Age d'apparition des symptômes entre 11 et 20 ans. Les signes cliniques sont les mêmes que dans la forme adulte, mais plus précoces, donc de pronostic plus grave.

- Forme infantile (DM-*ch*, pour *childhood*). Age d'apparition des symptômes entre 1 et 10 ans. L'histoire pré et néonatale est sans incident, avec un développement normal dans la première année de vie. Néanmoins, la toute-petite enfance est marquée par l'apparition de troubles comme des difficultés de croissance, des symptômes intestinaux (les troubles intestinaux, tels que douleurs abdominales, constipation ou même incontinence anale, peuvent être les premiers symptômes de la maladie chez des enfants apparemment sains), un degré variable de retard mental et une hypotonie musculaire. Par contre, les signes cliniques de la myotonie ne sont pas cliniquement détectables avant l'âge scolaire. Les difficultés d'apprentissage et/ou le retard scolaire sont quasiment constants.

- Forme congénitale (CMD, pour *child myotonic dystrophy*). Age d'apparition des symptômes avant un an ($nCTG > 700$). La grossesse est marquée par une histoire d'hydramnios et une réduction des mouvements fœtaux. Les enfants présentent une hypotonie néonatale sévère, une détresse respiratoire néonatale, une expression faciale typique (avec faiblesse des muscles de la face), et, souvent, des difformités squelettiques (pieds-bots). Le retard développemental, ainsi que le retard mental sont évidents dès la première année de vie, mais les signes cliniques de la myotonie ne sont souvent détectables qu'à l'âge scolaire.

La mortalité néonatale s'élève à 16%. Lorsque l'enfant survit à la période néonatale, le pronostic vital est relativement bon. L'évolution de la maladie rejoint celle de la forme commune associée à un retard du développement psycho-moteur souvent marqué.

Cette forme clinique s'observe presque exclusivement chez les enfants nés de mère atteinte de dystrophie myotonique de Steinert.

Harley *et al.*, (1993), ont proposé une autre classification, dans laquelle ces auteurs regroupent les formes Infantile et Juvénile en une seule forme appelée Juvénile (Early adulthood). Nous lui préférons la classification de Koch *et al.* (1991), qui propose une forme intermédiaire. Bien que ces « périodes » représentées au sein des formes de la maladie demeurent grossières, nous pensons que, dans l'analyse des conséquences psychologiques de la maladie, une distinction entre la période infantile et celle de l'adolescence est pertinente. En effet, les développements psychiques et neuropsychologiques ont leurs spécificités à ces deux périodes.

I.3. Le fonctionnement neuropsychologique dans la DM1, chez l'adulte

I.3.1. Les travaux initiaux sur les atteintes cognitives dans la DM1 (les études avant 1995)

Il y a déjà 100 ans, H. Steinert (1909) décrivait un certain degré de retard mental chez les enfants atteints le plus précocement par la maladie. Les recherches dans ce domaine ont conduit à établir de façon très sûre une association entre la forme congénitale de la DM1 et le retard mental (Addie & Greenfield, 1923 ; Maas & Paterson, 1937). Depuis les années 80, une importante littérature a cherché à définir le statut cognitif des patients adultes. Mais jusqu'au début des années 1990, les travaux sont effectués soit sur des patients de tout âge, soit sur des patients adultes, mais dont l'âge d'apparition des symptômes, et donc la durée de la maladie ne sont pas établis. Ainsi, les résultats de ces pionniers sont intéressants si l'on veut décrire la pathologie dans son ensemble, mais ils sont dépassés, dès lors que l'on souhaite décrire finement le fonctionnement intellectuel selon la forme de DM1. En effet, Koch et ses collaborateurs, en 1991, décrivent une classification de la maladie de Steinert, par tranches d'âges d'apparition des symptômes (voir partie I.1.4.).

Avant cette date, les travaux chez l'adulte ont tendance à ne prendre en compte que le niveau intellectuel global des patients, en termes de QI. Les résultats montrent que les sujets ont des capacités intellectuelles globales très hétérogènes (Bird *et al.*, 1983 ; Portwood *et al.*, 1986 ; Huber *et al.*, 1989 ; Perini *et al.*, 1989 ; Broughton *et al.*, 1990 ; Censori *et al.*, 1990 ; Malloy *et al.*, 1990 ; Sinfioriani *et al.*, 1991), avec, des sujets présentant des scores de QI significativement très bas (jusqu'à 50% des sujets dans certaines études), et, d'autre part, des sujets présentant des scores légèrement inférieurs, voire normaux, par rapport aux sujets contrôles issus de la population générale. De telles différences sont justement dues au recrutement très hétérogène des patients (on y retrouve indifféremment des formes congénitales et des formes de l'adulte classique). Les résultats marquants de cette période sont la mise en évidence (i) de la corrélation entre le niveau intellectuel (QI global) et la transmission maternelle de la maladie (une tendance à des QI faibles, voire des retards mentaux, est unanimement admise) ; ainsi que les controverses autour des corrélations entre (ii) degré de handicap physique et altération cognitive, (iii) âge d'apparition des symptômes musculaires et altération cognitive (*cf.* tableau I.1.). L'idée d'une lecture clinique selon l'âge d'apparition des symptômes musculaires était donc émergente ; de même, avec l'avènement

des méthodes d'imagerie cérébrale, des travaux sur les relations entre les anomalies structurales cérébrales et les troubles cognitifs faisaient leur apparition, au début des années 1990. Censori *et al.* (1990) proposent d'éclairer la réflexion sur le fonctionnement cognitif dans la DM1 en prenant en compte les trois facteurs suivants : l'âge d'apparition du déclin mental, son éventuelle progression, et ses relations avec les symptômes musculaires.

Toujours avant 1991, nous pouvons noter également que les résultats mettent déjà en avant des altérations des capacités visuo-spatiales et constructives (Bird *et al.*, 1983 ; Censori *et al.*, 1990, Malloy *et al.*, 1990), ainsi que des difficultés dans les tâches impliquant le lobe frontal ; avec une dissociation entre les performances non-verbales (déficitaires ; selon les tests évaluant les fonctions visuo-spatiales et/ou les QI Performances) et les capacités verbales (mieux préservées) [Huber *et al.*, 1989 ; Censori *et al.*, 1990 ; Malloy *et al.*, 1990]. Cette dissociation différencie la DM1 de certaines autres pathologies neuromusculaires, comme la myopathie de Becker et la myopathie Facio-Scapulo-Humérale (FSH), pour lesquelles certaines études avaient mis en avant des QI verbaux inférieurs aux QI performances de la WAIS (Karagan & Sorensen, 1981).

En 1994, au moins cinq articles sur l'évaluation des troubles cognitifs chez l'adulte atteint de DM1 paraissent, dont quatre avec étude du cerveau par IRM. Ces travaux s'accordent sur un point : un nombre très important de patients présente des lésions de la substance blanche (LSB): de 71 à 100% des sujets, selon les études (Abe *et al.*, 1994 ; Damian *et al.*, 1994a ; Damian *et al.*, 1994b ; Censori *et al.*, 1994). Ces lésions sont sous-corticales ; bien que la localisation de ces lésions soient très étendue sur l'ensemble du cerveau, on retrouve particulièrement, d'une étude à une autre, une localisation au niveau des pôles temporaux, sans préférence hémisphérique (Damian *et al.*, 1994a ; Censori *et al.*, 1994). Mais pour Censori, ces anomalies de la substance blanche ne sont pas corrélées avec les tests neuropsychologiques (*cf.* Censori *et al.*, 1990²⁰ : les auteurs observent une altération intellectuelle globale chez 50% des sujets, ainsi qu'une altération sévère des capacités visuo-constructives, et difficultés significatives dans les tâches impliquant le lobe frontal), ni même avec l'âge, le sexe, la sévérité ou la durée du handicap. Ces résultats suggèrent que ces anomalies ne seraient guère progressives, et que les dysfonctionnements neuropsychologiques ne seraient pas corrélés au statut musculaire. A l'inverse, Abe *et al.* (1994) définissent un lien entre les lésions de la substance blanche et certaines altérations cognitives (scores significativement faibles en fluence verbale catégorielle – interprétés par les auteurs comme

²⁰ Cette étude est décrite dans Censori *et al.*, 1994.

un phénomène de bradyphrénie ; des troubles attentionnels, évalués par le subtest Calcul du MMSE, et par le Digit span). Ce lien est obtenu en divisant les patients DM1 en deux sous-groupes, selon le degré d'anomalie de la substance blanche, obtenu par IRM. Les auteurs mettent en avant le ralentissement cognitif des patients, signe cardinal d'un dysfonctionnement sous-cortical. De même, pour Damian et ses collaborateurs (1994a), il existe bien une corrélation significative entre les lésions de la substance blanche et le déficit cognitif. Enfin, la deuxième étude du même premier auteur (Damian *et al.*, 1994b) ne confirme pas ces résultats. Ici, le nombre total de lésions n'est pas significativement corrélé aux altérations cognitives (ralentissement et trouble attentionnel, évalués par le test du d2 ; mémoire visuelle, évaluée par le test de Benton), ni avec la durée de la maladie et l'âge des patients, ne permettant donc pas de conclure en faveur d'un déclin cognitif.

La question des corrélations entre anomalies cérébrales et troubles cognitifs ne fait donc pas l'objet, à ce moment de la littérature, d'un consensus. En ce qui concerne la corrélation entre le nombre de CTG et les altérations cognitives, Damian *et al.* (1994b) valident l'hypothèse, mais avec un effet de seuil au-delà de 1000 CTG, alors que Turnpenny *et al.*, la même année, concluent pour une corrélation linéaire. En 1994, il n'y a pas non plus de preuve formelle de déclin intellectuel et/ou de progressivité des lésions cérébrales avec l'âge, confirmant ainsi les travaux de Bird (Bird *et al.*, 1983) et Censori (Censori *et al.*, 1990) ; mais infirmant l'hypothèse d'une détérioration intellectuelle avancée par Maas, dès 1937.

Depuis 1995, les études sur les aspects neurologiques et neuropsychologiques chez l'adulte atteint de DM1 se sont multipliées. Elles se sont véritablement focalisées sur l'exploration des questionnements suscités. Elles ont toutes bénéficié des avancées des connaissances en neurologie : certaines, dirigées par des cliniciens de renom, ont permis d'affiner l'analyse du profil neuropsychologique des patients, avec des outils bien validés, et connus dans d'autres pathologies ; d'autres études, beaucoup plus proches des études de laboratoire, ont permis de créer de nouvelles hypothèses quant aux liens entre l'expression génétique pathologique et le développement cérébral des patients.

Nous présentons les principaux résultats de 1995 à aujourd'hui, en respectant deux axes de réflexion : 1- le profil neuropsychologique des patients DM1 atteints de formes juvénile et adulte classique ; 2- l'évolution des altérations cognitives, et ses rapports avec les anomalies cérébrales.

Enfin, sous forme de tableaux (*cf.* tableaux I.2), nous récapitulerons les principaux résultats sur les études de corrélation entre des données génétiques, cliniques et neurologiques.

I.3.2. Les atteintes cognitives : la notion de profil neuropsychologique chez l'adulte DM1 (les études depuis 1995)

I.3.2.1. Le niveau intellectuel global

Les études portant sur le niveau global d'intelligence des patients DM1 adultes (forme « classique » de l'adulte et/ou forme de l'adulte jeune) après les différentes classifications de la DM1 ont révélé des données beaucoup moins hétérogènes qu'auparavant. Dans la plupart des études, les patients obtiennent des QI ou un statut cognitif global (évalué par le MMSE) dans la norme, avec des niveaux statistiquement identiques à ceux des sujets contrôles (Van Spaendonck *et al.*, 1995 : QI total $m=107,6$ ET:18,3; Miaux *et al.*, 1997 : QI à l'aide du facteur G non verbal de la PM38: $m=110,7$ ET:9,0 ; Rubinzstein *et al.*, 1997 : MMSE: $m=28,78$; QI du PM38: $m=107,4$; National Adult Reading Test: $m=106$; Antonini *et al.*, 2006 : MMSE: $m=27,69$ ET:1,64) ; ou bien des scores significativement inférieurs aux sujets témoins, mais néanmoins dans la norme (Bungener *et al.*, 1996b : QI au PM 38 : $m=109,86$ ET:9,62 ; Meola *et al.*, 1999 : MMSE : $m=27,9$). Sans reproduire les controverses d'antan – avec des résultats alors si contrastés que l'on pouvait retrouver des patients avec retard mental (jusqu'à 10 ou 20% des sujets) et des patients avec un QI total supérieur à la norme dans le même groupe – certaines études révèlent cependant des scores situés dans la limite de la normale, voire dans la zone subnormale, significativement inférieurs aux groupes témoins. C'est le cas de l'étude de Bachmann *et al.* (1996), dont 35% des sujets (sur un groupe constitué de 40 patients) obtiennent des scores compris entre 24 et 27 au test du MMSE ; ou celles de Perini *et al.*, 1999 (WAIS : QI total:85,3 ET12,6 ; QI Verbal:87,2 ET:12,2 ; QI Non-verbal:84,1 ET:11,7, tous ces scores étant inférieurs aux groupes témoins constitués de sujets neurologiques, sains et proches non-atteints des sujets DM1), de Modoni *et al.*, 2004 (sur 4 groupes, classés selon le nCTG, 3 groupes obtiennent des moyennes situées entre 24 et 27 au test du MMSE), et enfin de Sistiaga *et al.*, 2009b (sur une version espagnole abrégée de la WAIS-III, les sujets du groupe DM1 obtiennent une moyenne de 85). Entre ces études, la principale différence réside dans le recrutement des patients. En effet, celles qui retrouvent les scores moyens les plus bas sont constituées de patients présentant des handicaps multiples, alors que les autres ont évalué des patients avec des handicaps légers ou modérés (à la fois cliniquement et sur le nCTG). Pourtant, la preuve d'une étroite corrélation entre le niveau de handicap musculaire, le nombre de répétitions de CTG et le niveau d'intelligence globale n'a

jamais été avancée. Néanmoins, dans les formes de l'adulte de la DM1, un certain consensus est trouvé, et il est admis que, dans un contexte d'intelligence normale ou subnormale, certaines altérations spécifiques sont retrouvées (Meola & Sansone, 2007).

I.3.2.2. Fonctions exécutives

Dans les fonctions exécutives, un test classique, le Wisconsin Card Sorting Test (WCST), permet d'évaluer la déduction de règles par l'identification de catégories, le maintien de règles, et la flexibilité conceptuelle. Dans leur travail de revue de la littérature, Sigford & Lanham (1998), mettent en avant les résultats conflictuels observés dans ce test. Dans certaines études, les résultats des patients DM1 sont altérés (Censori *et al.*, 1990, Woodward *et al.*, 1982), alors que dans d'autres, elles sont préservées (Malloy *et al.*, 1990 ; Palmer *et al.*, 1994 ; Stuss *et al.*, 1987; Van Spaendonck *et al.*, 1995).

Au-delà des différences méthodologiques (notamment le type de patients inclus), les différences peuvent s'expliquer du fait que n'importe laquelle des étapes citées précédemment peut être altérée. Or, les chercheurs ne relèvent pas toujours l'ensemble des résultats que le test permet d'obtenir. Pour exemple, Van Spaendonck *et al.* (1995) ne trouvent pas de différence significative entre les sujets DM1 (formes juvénile et adulte) et le groupe contrôle (sujets sains) au WCST ; mais ils n'ont évalué que le nombre de catégories correctement découvertes par le sujet, et le nombre d'essais nécessaires. Rubinstein *et al.* (1997), sur le nombre de catégories découvertes sur 6 possibles, ne retrouvent qu'une tendance à l'altération, comparés aux sujets sains. Entre ces deux travaux, en 1996, Bungener *et al.* mettent en évidence un manque de flexibilité mentale, à travers plusieurs tests, mais notamment grâce au nombre de persévérations effectués par les patients au WCST. Par la suite, toutes les études ont retrouvé une altération significative à ce test (Meola *et al.*, 2003; Winblad *et al.*, 2006a; Sistiaga *et al.*, 2009b). Pourtant, ces études n'ont évalué que le nombre de catégories devinées.

Un trouble de la planification et de la résolution de problèmes a été démontré par Meola *et al.* (2003), par l'évaluation de la Tour de Londres.

Le test STROOP d'interférence Couleur-Mot semble être parmi les plus sensibles dans l'évaluation du profil cognitif des patients DM1 adultes ; aussi bien pour évaluer le ralentissement de la vitesse de traitement de l'information que pour le déficit en capacité

d'inhibition. Pour Van Spaendonck *et al.* (1995), il s'agit du seul test auquel les patients obtiennent des résultats significativement inférieurs à ceux des témoins. Ainsi, ce processus exécutif est altéré chez la majorité des sujets ; en effet, jusqu'à 72% des patients peuvent obtenir des scores pathologiques à la tâche d'interférence « Couleur du mot » (Meola *et al.*, 2003 ; Modoni *et al.*, 2004 ; Antonini *et al.*, 2006 ; Winblad *et al.*, 2006a ; Sistiaga *et al.*, 2009b).

On retrouve, dans certaines études, une altération des fluences verbales (Abe *et al.*, 1994, qui évoquent alors un phénomène de bradyphrénie ; Gaul *et al.*, 2006), qui caractérise un trouble exécutif de la génération d'informations (Godefroy *et al.*, 2008). Une fois de plus, ces résultats sont contredits par d'autres études, qui ne démontrent pas d'altération significative dans ce même test (Van Spaendonck *et al.*, 1995 ; Rubinzstein *et al.*, 1997 ; Antonini *et al.*, 2006). Dans l'étude de Modoni *et al.* (2004), c'est la fluence phonologique (donner le maximum de mots commençant par telle lettre, *e.g.* les lettres A, F ou S) qui est particulièrement altérée, et ce, pour le groupe de patients qui ont les plus petites expansions de répétition de CTG, mais qui sont aussi les plus âgés. Ceci laisse à penser que les formes de l'adulte (porteurs de petites expansions), indépendamment de l'importance du nCTG dans les leucocytes (facteur pathogène de la maladie), développeraient un déclin cognitif de certaines fonctions au fur et à mesure du vieillissement.

I.3.2.3. Capacités visuo-spatiales/visuo-constructives

Ces capacités cognitives ont principalement été testées, dans la DM1, par deux outils d'évaluation, très reconnus en neuropsychologie :

- Les cubes de Khos : à l'aide de cubes dont les faces sont soit blanches, soit rouges, soit mi-blanches et mi-rouges, le patient doit construire une figure en recopiant un modèle dessiné en 2D. Le langage n'intervient pas dans ce test. La compréhension de la tâche requière une évaluation spatiale mais aussi des capacités d'analyse et de synthèse. Une bonne performance ne nécessite pas qu'une bonne compréhension de la tâche, mais aussi des capacités de coordination visuo-motrice et constructive.
- La Figure Complexe de Rey (FCRey): le sujet doit copier une figure géométrique complexe ; celle-ci est constituée d'une armature principale au sein de laquelle sont intégrés des éléments secondaires. Plusieurs types de traitements sont ici requis : l'analyse

visuo-spatiale des informations, la planification de la séquence graphomotrice et enfin l'exécution proprement dite. La stratégie de copie, c'est-à-dire la façon dont le sujet va organiser sa reproduction, l'orientation des différents éléments dans l'espace, la précision et le temps de réalisation sont pris en compte. Un exercice supplémentaire peut être administré 20 minutes après; il s'agit de dessiner à nouveau la figure, de mémoire, c'est-à-dire sans le modèle. La qualité de la planification lors de la copie est supposée être corrélée à la qualité de la production de mémoire.

➔ le type de dysfonctionnement mis en exergue par le test de la FCRey est « l'apraxie constructive ». Les lésions connues pour entraîner cette apraxie sont surtout pariétales (parfois frontales) : si la lésion se situe dans l'hémisphère droit, alors l'apraxie constructive est souvent associée à une négligence spatiale unilatérale (NSU), entraînant une attraction des éléments gauches vers la droite, qui va entraîner une désorganisation topographique de l'ensemble de la reproduction avec, cependant, une bonne réalisation des détails. Si la lésion se situe à gauche, la forme globale est présente, mais les détails manquent. Si les lésions sont frontales, alors on observe plutôt une absence de plan d'ensemble dans la reproduction, ainsi qu'un déficit de contrôle de la performance.

Comme pour les fonctions exécutives, la revue de littérature réalisée par Sigford & Lanham (1998) met en avant des résultats conflictuels : les capacités *Visuo-spatiales* et *visuo-constructives* ne sont pas significativement altérées chez les sujets DM1 versus groupes témoins, dans les études de Palmer *et al.* (1994), Portwood *et al.* (1986), Stuss *et al.* (1987), et enfin Van Spaendonck *et al.* (1995) ; mais elles sont altérées dans les études de Walker *et al.* (1984), Corsari *et al.* (1990), et Malloy *et al.* (1990).

Mais à partir de 1996, toutes les études évaluant ces capacités cognitives ont mis en avant un déficit plus ou moins important sur des échantillons de patients atteints de DM1 adulte ; que ce soit, 1- au test des cubes de Khos : Bungener *et al.* (1996b) observent des résultats significativement inférieurs aux sujets témoins, chez un groupe de sujets DM1 peu atteints sur le plan fonctionnel ; Wigg & Duro (1999) soulignent des performances faibles chez 66% des sujets, dans une étude sur des patients atteints de différentes formes de la DM1 (enfants et adultes) ; ou que ce soit 2- au test de la Figure de Rey : Modoni *et al.* (2004) observent de 0 à 36% de scores pathologiques à la copie du Rey, chez des patients atteints de DM1 forme adulte, selon les groupes (groupes classés selon le *nCTG*), sans corrélation avec le *nCTG*. Meola *et al.* (1999) soulignent des déficits majeurs à ce test, chez les sujets DM1. Dans cette étude, 47% des sujets atteints de DM1 obtiennent des scores déficitaires au cours de la phase

de copie (et 53% au cours de la phase de rappel), les stratégies utilisées révélant des troubles de la planification (absence de structuration du dessin par étape). Ces résultats sont confirmés par l'étude récente de Sistiaga *et al.* (2009b), effectuée sur 121 sujets adultes atteints de DM1 (formes juvénile et adulte classique). Cette étude révèle une altération significative des capacités visuo-constructives, sur un échantillon de patients avec des QI moyens faibles (mais dans la norme). Dans cette étude aussi, les auteurs soulignent le déficit en ce qui concerne les stratégies de planification à la copie de la FCRey. Ce déficit de planification visuo-constructive apparaît en dehors de troubles des capacités visuo-spatiales pures, testées au Test de jugement d'orientation de ligne de Benton. Ces observations vont plus dans le sens d'un trouble des fonctions exécutives que d'une altération pariétale droite du niveau spatial. Les mêmes observations étaient avancées par Bungener *et al.* (1996b), qui interprétaient alors les échecs des sujets DM1 au test des cubes comme un manque de flexibilité mentale.

I.3.2.4. Mémoire

Bien que certaines études n'aient pas pu le mettre en évidence (Van Spaendonck *et al.*, 1995 ; Sistiaga *et al.*, 2009b), la plupart des auteurs s'accordent pour parler d'altération de la mémoire chez des sujets adultes atteints de DM1, même pour des sujets porteurs de petites expansions (Rubinsztein *et al.*, 1997). Il peut s'agir de la mémoire des chiffres à court terme (évaluée par le test Digit Span de la WAIS, et significativement altérée dans les études de Bungener *et al.*, 1996b ; Meola *et al.*, 1999 ; Antonini *et al.*, 2006), de la mémoire verbale (à long-terme : 61% des sujets échouent au test de rappel d'histoire dans l'étude de Meola *et al.*, 1999 ; en rappel immédiat, dans l'étude de Winblad *et al.*, 2006), de la mémoire visuo-spatiale/constructive à long-terme (évaluée par le test de la FCRey, dans les études de Meola *et al.*, 1999 ; Antonini *et al.*, 2006 ; Winblad *et al.* (2006). Enfin, Modoni *et al.* (2004), ont mis en avant une tendance au déficit de la mémoire (visuelle et verbale) à long terme avec le vieillissement, soulignant ainsi l'hypothèse d'une détérioration progressive des fonctions temporelles.

I.3.2.5. Attention et vitesse de traitement de l'information

En 1994, deux études de Damian *et al.* (1994a & 1994b) objectivent des troubles de l'attention/concentration visuelle et de la vitesse psychomotrice chez plus de 50% des sujets atteints de DM1 évalués par le test d2.

La vitesse de traitement de l'information cognitive peut également être évaluée par les tests de Stroop (vitesse évaluée en condition de tâches automatiques et de tâches nécessitant un contrôle inhibiteur) et du Trail Making Test (vitesse évaluée par une tâche motrice et d'attention visuo-spatiale simple et par une tâche motrice nécessitant une attention visuo-spatiale contrôlée et des capacités de flexibilité mentale). Des performances altérées à ces tests ont été observées au cours d'études récentes (Winblad *et al.*, 2006), parfois corrélées à une réduction de la qualité de vie liée à la santé (Antonini *et al.*, 2006).

I.3.3. L'évolution des altérations cognitives, et ses rapports avec les anomalies cérébrales.

Comme nous l'avons dit précédemment, jusqu'au milieu des années quatre-vingt dix, la plupart des études ont infirmé l'hypothèse d'un déclin cognitif, dans la DM1 (Bird *et al.*, 1983 ; Censori *et al.*, 1990, 1994 ; Malloy *et al.*, 1990 ; Tuikka *et al.*, 1993 ; Damian *et al.*, 1994b). Seuls, Sinforiani *et al.* (1991) mettent en avant un léger déclin de la mémoire à long-terme avec le temps (analyse longitudinale de 14 patients, de 6 à 12 mois d'intervalle). La plupart de ces études tirent leurs conclusions à partir de l'observation d'un manque de corrélations directes entre les altérations cognitives et l'âge des patients. Cette analyse serait probante si tous les patients débutaient la maladie au même âge, or ce n'est pas le cas. Il faut donc croiser l'âge des individus avec celui de l'apparition de leur maladie. Il s'agit alors de la « durée de la maladie », indice a priori plus sensible pour déterminer l'évolution des symptômes. Dans les études précédemment citées, Censori et Damian ont utilisé cette méthode. Pourtant, le lien entre les symptômes cliniques (faiblesse musculaire et myotonie) et les altérations cognitives ne sont pas claires non plus (*cf.* tableau II.1.). Censori *et al.* (1994) soulignent d'ailleurs que le déterminisme génétique dans le cerveau serait indépendant du statut musculaire. La meilleure façon d'évaluer le déclin des capacités cognitives reste donc l'analyse longitudinale, ou mesures répétées différées.

En 1998, Ashizawa pose la question de la différence entre les anomalies cérébrales retrouvées chez l'enfant atteint de DM1 (hypothèse d'un processus développementale) et celles de l'adulte (hypothèse d'un processus neurodégénératif). Cette dichotomie est reprise par Di Costanzo *et al.* (2002), pour opposer la forme congénitale et la forme adulte. Modoni *et al.* (2004) soutiennent cette hypothèse, en précisant que le déclin cognitif, dans les formes de l'adulte, serait d'abord frontal puis temporel. Grâce à une étude longitudinale, ils étayent cette hypothèse quatre ans plus tard (Modoni *et al.*, 2008). En effet, ces chercheurs ont relevé une baisse significative des performances des patients dans les tests évaluant les capacités verbales (fluences sémantiques et nomination de noms et de verbes), et une tendance à une réduction des performances aux tests mesurant les fonctions exécutives (une épreuve de double-tâche et le nombre d'erreurs au Stroop). Or, ces mêmes patients obtiennent des résultats identiques (voire meilleurs) que lors de la première évaluation dans les autres domaines tels que mémoire, raisonnement visuel (Progressive Matrices de Raven) et MMSE. De plus, le déclin cognitif n'est pas corrélé au *n*CTG mais à l'âge des patients. Ils postulent ainsi l'hypothèse d'une Démence Fronto-Temporale (DFT), qu'il sera nécessaire de tester

ultérieurement. Sansone *et al.* (2007), par la réévaluation de 14 patients dans le temps, concluent que les altérations cognitives frontales empiraient significativement avec le temps. Mais, pour eux, ce type d'évolution négative ne gagne pas d'autres secteurs de la cognition, pas même les capacités verbales (testées sur plusieurs modalités : mémoire, langage).

Les études d'imagerie par résonance magnétique du cerveau (IRM) ont mises en évidence, dans la forme adulte de la DM1, des élargissements ventriculaires (Abe *et al.*, 1994 ; Martinello *et al.*, 1999) corrélés ou non à l'altération cognitive, une atrophie corticale et des lésions hyperintenses de la substance blanche (chez 70 à 100% des sujets observés). L'atrophie corticale est le plus souvent diffuse (Huber *et al.*, 1989 ; Hashimoto *et al.*, 1995 ; Miaux *et al.*, 1997), mais avec une prédominance dans les lobes frontaux et temporaux. Les lésions de la substance blanche (LSB) peuvent être étendues, globales, ou plus focales, notamment dans la partie antérieure des lobes temporaux sous-corticaux, sans préférence hémisphérique (Huber *et al.*, 1989 ; Censori *et al.*, 1994 ; Damian *et al.*, 1994b ; Miaux *et al.*, 1997). Ces résultats en imagerie cérébrale sont parfois corrélés aux déficits cliniques (Huber *et al.*, 1989) – comme pour Damian *et al.*, 1994a, qui corrélaient les LSB sous-corticales avec le profil cognitif observé, notamment le ralentissement psychomoteur. Pour ces auteurs, les déficits cognitifs sont compatibles avec une démence sous-corticale, et seraient donc associés aux LSB sous-corticales et à l'atrophie cérébrale ; sans pour autant retrouver de corrélation entre les altérations cognitives et la durée de la maladie de leurs patients. A l'inverse, dans une seconde étude du même auteur, publiée la même année (Damian *et al.*, 1994b), les LSB ne sont pas corrélées avec les performances neuropsychologiques, mais elles sont corrélées avec la durée de la maladie et l'âge des patients. Un nombre relativement important d'autres études n'ont pas retrouvé de corrélation entre le profil cognitif et les anomalies cérébrales observées par IRM traditionnel (Sinforiani *et al.*, 1991 ; Censori *et al.*, 1994 ; Meola *et al.*, 1999), rendant toute interprétation hasardeuse à ce jour.

Une étude (Meola *et al.*, 1999) par tomographie par émissions de positrons (PET scan) mis en évidence une réduction du flux sanguin cérébral dans les lobes frontaux (cortex orbitofrontal, médian et dorsolatéral) et temporaux bilatéraux, ainsi que l'hypothalamus et le ganglion de la base gauche. Ces résultats sont intéressants, si l'on considère : premièrement, l'implication des lobes frontaux dans les processus exécutifs, souvent altérés dans la DM1 (manque de flexibilité mentale, troubles attentionnels, erreurs dans la prise de décision en condition émotionnelle [Floden *et al.*, 2008]) ; deuxièmement, « que le cortex orbitofrontal et les pôles temporaux sont des régions interconnectées constituant un réseau crucial pour le contrôle du

comportement émotionnel » (Meola *et al.*, 1999); et, enfin, les implications de l'hypothalamus dans la régulation du stress et des ganglions de la base dans des fonctions cognitives telles que l'apprentissage, la mémoire et les émotions.

Antonini *et al.* (2004), grâce à l'étude de 22 patients (dont 5 présentant une forme infantile) par morphométrie voxel, comparés à des sujets sains, ont mis en évidence une perte de volume du cerveau dans la DM1. La perte de volume de la substance grise corticale était localisée préférentiellement dans les cortex frontaux, pariétaux et temporaux bilatéraux, ainsi que dans le gyrus supérieur occipital gauche. Les auteurs rappellent alors l'implication de ces aires cérébrales dans les altérations cognitives telles que attention, mémoire et fonction visuo-spatiale, et dans ce qu'ils appellent « troubles de la personnalité », tels que apathie, dépression et anxiété, troubles fréquemment observés dans la DM1, comme nous le verrons ultérieurement. Dans cette étude, l'absence de corrélation significative entre les lésions hyperintenses de la substance blanche et la diminution de la substance grise, amène les chercheurs à conclure qu'il s'agit de deux processus qui progressent indépendamment.

De même, le fait qu'il n'existe, dans cette étude, aucune corrélation entre l'atrophie corticale et le *n*CTG ou le degré d'atteinte musculaire, suggère que l'atteinte cérébrale dans la DM1 ne progresse pas simultanément avec l'atteinte musculaire, et, plus important encore, qu'ils doivent être liés à des facteurs différents. Cette hétérogénéité dans l'expression phénotypique de la maladie s'expliquerait, selon Modoni *et al.*, (2004) par le fait que l'expansion pathologique des CTG apparaisse par une instabilité à la fois lors de la méiose et de la mitose. De plus, ces auteurs stipulent la notion de « mosaïque somatique » dans les tissus constituant le SNC des sujets atteints de DM1, forme adulte (Fortune *et al.*, 2000 ; Modoni *et al.*, 2004). L'ampleur de l'expansion des allèles mutés ne serait pas la même d'une région à une autre du cerveau. Cette mosaïque expliquerait que les anomalies cérébrales ne soient pas également réparties chez un même sujet ; ainsi que la relative hétérogénéité d'un patient à l'autre. Inversement, cette mosaïque serait absente dans les formes néonatales. Il y aurait uniquement, dans les formes néonatales, des allèles contenant de très grandes répétitions de CTG. La présence précoce de ces répétitions importantes dans le cerveau, altérerait l'expression des gènes qui régulent, plus tard, les étapes du développement cérébral.

Les études sur les protéines tau (Vermersch *et al.*, 1996 ; Sergeant *et al.*, 2001 ; Seznec *et al.*, 2001 ; Leroy *et al.*, 2006a & b) mettent en évidence des altérations spécifiques dans la DM1, notamment dans l'hippocampe, le cortex entorhinal, et la plupart des aires temporales. Certains auteurs (Sergeant *et al.*, 2001) considèrent la DM1 comme une « tauopathie »

particulière. La présence de telles altérations pourraient être liées à une dégénérescence neurofibrillaire, processus majoritairement impliqué dans la maladie d'Alzheimer.

Les mécanismes génétiques et moléculaires pouvant être impliqués dans le processus pathogène impliquant le système nerveux central sont multiples et complexes. Pour de plus amples informations à ce propos, nous renvoyons le lecteur à deux revues de la littérature récentes et complètes (Schara & Schoser, 2006 ; de Leon & Cisneros, 2008).

Tableau I.2. Principales études de corrélations entre données génétiques, neuromusculaires et neuropsychologiques

Etudes	Sujets DM1 N=	Corrélés	Non corrélés
Woodward <i>et al.</i> , 1982	17		- Altérations cognitives & faiblesse musculaire, atrophie et myotonie
Bird <i>et al.</i> , 1983	29	- Altérations cognitives & transmission maternelle - Altérations cognitives & sévérité handicap	
Huber <i>et al.</i> , 1989	41	- Age d'apparition des symptômes & altérations cognitives	-Sévérité de la maladie & altérations cognitives -Sexe & altérations cognitives -Extension de l'atrophie cérébrale & sévérité de l'altération intellectuelle
Broughton <i>et al.</i> , 1990	8		- Altérations cognitives & troubles sommeil
Censori <i>et al.</i> , 1990	20		- Altération cognitive & atteinte musculaire, âge, transmission
Sinfioriani <i>et al.</i> , 1991	37		- <i>ni</i> Lésions de la substance blanche (LSB) <i>ni</i> atrophies & altérations intellectuelles - <i>ni</i> âge apparition des symptômes <i>ni</i> durée <i>ni</i> sévérité de la maladie & altérations cognitives
Harley <i>et al.</i> , 1993	439	-CTG & sévérité du handicap -CTG & âge de début de maladie	
Novelli <i>et al.</i> , 1993	116	-CTG & manifestations cliniques	
Tuikka <i>et al.</i> , 1993	35 (dont 5 Cong.)		- QI/mémoire & sexe, handicap physique, transmission

Censori <i>et al.</i> , 1994	25		- Atrophies & altérations cognitives - LSB & altérations cognitives, âge, durée maladie, sévérité handicap
Damian <i>et al.</i> , 1994a	22	-LSB & altérations cognitives	
Damian <i>et al.</i> , 1994b	28	- LSB & durée maladie, âge - CTG & altérations cognitives, âge apparition	- LSB & altérations cognitives, âge apparition - CTG & IRM, durée maladie - Altérations cognitives & durée maladie
Turnpenny <i>et al.</i> , 1994	55	-Age d'apparition des symptômes & QI	- CTG & QI
Jaspert <i>et al.</i> , 1995	14	-CTG & sévérité du handicap musculaire -CTG & âge de début de maladie	- CTG & cataracte, myotonie, anomalies cardiaques
Bachmann <i>et al.</i> , 1996	40	-atrophie cérébrale et LSBsc & altérations cognitives, durée maladie, CTG	
Miaux <i>et al.</i> , 1997	13		-CTG & anomalies cérébrales (IRM) -LSB & altérations cognitives
Rubinzstein <i>et al.</i> , 1997	36		- CTG & déficit cognitif (mémoire) - Durée du handicap & déficit cognitif (mémoire)
Garcia-Gomez <i>et al.</i> , 1999	78	-CTG & manifestations cliniques	
Kinoshita & Hirose, 1999	40	-CTG & QI, indice d'apnées -CTG & handicap musculaire	
Meola <i>et al.</i> , 1999	20		- Lésions cérébrales (IRM) & altérations cognitives
Perini <i>et al.</i> , 1999	17	-CTG & QI non-verbal et total	-Altérations neuromusculaires & altérations cognitives
Marchini <i>et al.</i> , 2000	24	-CTG & sévérité handicap fonctionnel	-CTG & manifestations cliniques (diabète, cataracte, stérilité, troubles du sommeil, atrophie, insuffisance respiratoire, troubles cardiaques)
Meola <i>et al.</i> , 2003	21		- CTG & altérations cognitives -CTG & traits de personnalité « évitant » - Tests neuropsych & hypersomnolence

Modoni <i>et al.</i> , 2004	70 (dont 10 Cong.)		-CTG & altérations cognitives -Altérations musculaires & altérations cognitives
Antonini <i>et al.</i> , 2006	20		- <i>ni</i> CTG <i>ni</i> Age/ <i>sexe ni</i> Durée <i>ou</i> Sévérité Maladie & altérations cognitives
Winblad <i>et al.</i> , 2007	50	-CTG & altérations cognitives dans la plupart des tests (dont exécutif, vitesse et attention)	
Kuo <i>et al.</i> , 2008	17	-LSB (Insula) & QI -LSB (temporales) & gravité maladie -LSB (frontales) & âge	-CTG & tableau clinique -CTG & altérations cognitives -CTG & anomalies cérébrales (IRM)
Modoni <i>et al.</i> , 2008	34	- Age & déclin cognitif (fonc. exécutives, linguistiques)	- CTG & déclin cognitif
Antonini <i>et al.</i> , 2009	22		- Atrophie cerveau & CTG <i>ni</i> niveau handicap
Sistiaga <i>et al.</i> , 2009b	121	CTG & altérations cognitives (déduction, capacités visuospatiales, planification, mémoire)	CTG & altérations cognitives (flexibilité mentale, inhibition)

I.4. Le profil psychologique et émotionnel dans la DM1

I.4.1. Les types de personnalité

La personnalité peut se définir comme « le résultat, chez un sujet donné, de l'intégration dynamique de composantes cognitives, pulsionnelles et émotionnelles. L'agencement de ces différents facteurs constitue les traits de personnalité, à savoir les modalités relationnelles de la personne, sa façon de percevoir le monde et de se penser dans son environnement » (Gales *et al.*, 2007). D'après ces auteurs, « une personnalité devient pathologique lorsqu'en se rigidifiant, elle entraîne des réponses inadaptées, une souffrance, et un certain degré de dysfonctionnement social » (Gales *et al.*, 2007). La définition qu'en propose l'Organisation Mondiale de la Santé dans la dixième révision de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) est la suivante: « Modalités de comportement profondément enracinées et durables consistant en des réactions inflexibles à des situations personnelles et sociales de nature très variée. Ils représentent des déviations extrêmes ou significatives des perceptions, des pensées, des sensations et particulièrement des relations avec autrui par rapport à celles d'un individu moyen d'une culture donnée ».

Différents auteurs décrivent des caractéristiques spécifiques au plan psychologique, voire même des types de personnalités qui seraient propres aux personnes atteintes de DM1. Le type de personnalité le plus souvent observé dans les études sur la DM1 est la personnalité évitante (Meola *et al.*, 2003 ; Bungener *et al.*, 1996b, Kalkman *et al.*, 2006). Bungener *et al.* (1996b) (résultats publiés en anglais par Delaporte, 1998) observent également des traits obsessionnels-compulsifs, schyzotypiques et paranoïaques, qui ne sont pas toujours retrouvés dans les autres études (Kalkman *et al.*, 2006). L'évaluation de la personnalité chez 13 patients DM1 adultes a révélé une incidence importante de caractéristiques dépendantes, en l'absence de troubles sévères de la personnalité. Pour ces auteurs, ces traits de personnalité, associés à des scores importants de dépression, seraient plutôt exacerbés par les effets invalidants de la maladie, qu'une conséquence directe des anomalies cérébrales.

Le travail récent de Sistiaga *et al.* (2009b) sur 121 patients adultes, met en avant des traits paranoïaques et agressifs significativement élevés, et corrélés au nombre de CTG.

Les types de personnalité prévalant dans la DM1 seraient donc représentatifs des groupes A - qui correspondent aux personnalités "psychotiques" ; incluant les personnalités paranoïaques, schizoïdes et schizotypiques (traits caractérisant les sujets « bizarres ») - et C - qui correspondent aux personnalités "névrotiques" ; incluant les personnalités évitantes, dépendantes et obsessionnelles-compulsives (traits caractérisant les sujets « anxieux »)- de la classification américaine des troubles mentaux (DSM-IV). Le groupe B, qui inclut les personnalités antisociales, borderline, histrioniques et narcissiques (traits caractérisant les sujets émotifs et d'apparence théâtrale), n'est pas représenté dans les types de personnalité observés dans les études sur la DM1.

Un groupe de chercheurs (Winblad *et al.*, 2005), s'inscrivant dans une approche dimensionnelle de la personnalité, observe des scores significativement faibles en ce qui concerne l'accomplissement de soi (reflétant, de la part des patients, un sentiment d'incapacité à faire face aux obstacles et des difficultés dans la réalisation de leurs buts) et une tendance à des scores faibles en ce qui concerne la coopération (*cooperativeness* - serait caractéristique des individus qui préfèrent la solitude à la compagnie et qui ne fonctionnerait pas de manière adaptée au sein de groupes sociaux) ; ainsi que des scores significativement élevés en ce qui concerne le tempérament « évitement du danger » (*harm avoidance* - caractérisé par une tendance au pessimisme, aux craintes ; les sujets ont tendance à être en proie au doute, à la peur ; ils sont enclins à la timidité et à la fatigue).

I.4.2. Anxiété et dystrophie myotonique de Steinert

Dans la DM1, l'anxiété a été relativement peu étudiée, comparativement aux troubles de la personnalité et à la dépression. La plupart des auteurs s'accordent sur le fait que la symptomatologie anxieuse ne serait pas supérieure à celle retrouvée dans la population générale (Cuthill *et al.*, 1988 ; Colombo *et al.*, 1992 ; Bungener *et al.*, 1996b). Néanmoins, au minimum une étude italienne récente (Antonini *et al.*, 2006) retrouve des scores significativement plus importants que les sujets contrôles, en ce qui concerne l'anxiété. En effet, les auteurs rappellent que les traits de personnalité observés dans la maladie de Steinert (évitant, dépendant, obsessionnel-compulsif, passif-agressif) sont des traits de personnalité anxieux. Pour ce qui est de leur étude, ils ont évalués 20 patients atteints de DM1, formes Juvénile et Adulte. Au total, et comparativement aux normes italiennes de la STAI-Y (échelle

de Spielberger), 45% des sujets souffraient d'anxiété trait et état. De plus, 40% des sujets ont une anxiété importante, évaluée par l'échelle d'anxiété de Hamilton (différence significative avec le groupe témoin de sujets sains). L'anxiété-trait était directement corrélée avec la durée de la maladie, ce qui pourrait être interprété comme un ajustement à cette affection progressivement invalidante (Palmer *et al.*, 1994).

I.4.3. Troubles émotionnels et troubles dépressifs dans la DM1

Depuis très longtemps, la symptomatologie dépressive est décrite comme une caractéristique de la dystrophie myotonique. Steinert (1909), dans ses travaux initiaux décrivant la maladie qui porte aujourd'hui son nom, observait déjà des anomalies du comportement et une susceptibilité marquée chez ses patients, sans les décrire précisément. Curschmann²¹, en 1912, serait le premier à avoir officiellement décrit la maladie de Steinert comme une pathologie associant des atteintes somatiques multisystémiques et des troubles du caractère. Ces troubles du caractère étaient définis principalement par de l'instabilité, de la suspicion et du manque d'intérêt. Peu après, Roher (1916)²², signale que « l'apathie, la somnolence excessive, le manque de motivation, et des capacités mentales diminuées sont des caractéristiques communes de la dystrophie myotonique ».

Néanmoins, plusieurs différences résident dans la description de ce trouble de l'humeur chez l'adulte atteint de DM1 ; notamment en ce qui concerne son intensité et sa fréquence entre les différentes études :

1- Dans la dystrophie myotonique de Steinert, des niveaux importants de symptômes dépressifs sont relevés par certains auteurs, pouvant aller jusqu'à des nombres d'épisodes dépressifs majeurs significativement supérieurs à ceux de sujets témoins, ou supérieurs aux résultats épidémiologiques de la population générale (Brumback *et al.*, 1981 ; Duveneck *et al.*, 1986 ; Brumback, 1987 ; Huber *et al.*, 1989 ; Colombo *et al.*, 1992 ; Abe *et al.*, 1994 ; Palmer *et al.*, 1994 ; Bachmann *et al.*, 1996).

Parmi ces études, celle de Brumback (1987) montre que jusqu'à 100% des sujets présentent des troubles de l'appétit, une apathie et une réduction d'intérêt dans les activités quotidiennes, ainsi qu'un profil élevé de dépression évalué par l'échelle D du MMPI. Ces troubles de

²¹ cité dans Brumback, 1987.

²² *Idem.*

l'humeur sont, chez les DM1, supérieurs aux niveaux de dépression de groupes contrôles, constitués pourtant d'autres maladies neuromusculaires, et de maladies non neuromusculaires dites « plus invalidantes », comme la sclérose en plaques. Pour Gaul *et al.* (2006), les résultats très significatifs des patients DM1, comparés à des sujets sains, au critère « *dejection* » (dépression ou douleur morale en français) de la POMS (Profile of Mood States), sont cohérents avec les perturbations thymiques décrites dans la littérature.

Dans une étude portant sur 37 patients DM1 (Bachmann *et al.*, 1996), toutes formes confondues, évalués par un entretien « psychiatrique », les auteurs décrivent un ralentissement psychomoteur significatif chez 54% des patients, une apathie (41%), de la dépression (16%) et une irritabilité accrue (19%). Nous citions précédemment cette étude comme faisant partie de celles qui décrivent une forte perturbation dépressive, dans la DM1. Néanmoins, la description fine des perturbations psychologiques vécues par les sujets DM1 – et ce n'est pas le cas de tous les articles sur le sujet – nous permet d'entrevoir une nuance dans ce profil. Si les scores de ralentissement (54%) et d'apathie (41%) sont étonnamment élevés, celui de la dépression (16%) est plus "classique", dans l'étude des maladies chroniques. Même si ce n'est pas le cas de toutes les maladies (à travers les études consacrées, les patients atteints de sclérose latérale amyotrophiques apparaissent peu déprimés : Bungener, 2005), la dépression accompagne souvent les maladies organiques, d'autant plus lorsque celles-ci sont graves et durables. Bien que l'on puisse penser que la durabilité d'une maladie permette à un individu de s'y « habituer », de s'y adapter, en fait, l'illusion d'invulnérabilité et l'espoir sont profondément altérés et ont pour conséquences des perturbations de l'humeur profondes et durables. Selon Moldin *et al.* (1993), l'incidence de la dépression est de 6 à 28% chez les sujets souffrant physiquement non hospitalisés. L'étude de Bachmann *et al.* est donc intéressante, puisqu'elle témoigne de la nécessité de différencier une symptomatologie dépressive, aussi importante soit-elle, de réels troubles dépressifs majeurs.

2- Ainsi, certaines études sur la DM1 (Cuthill *et al.*, 1988 ; Bungener *et al.*, 1996b ; Rubinsztein *et al.*, 1998 ; Meola *et al.*, 2003 ; Kalkman *et al.*, 2006 ;) évoquent plutôt une tendance dépressive ou une « légère symptomatologie dépressive », sans présenter de véritable état dépressif : « [...] un déficit émotionnel significativement plus important qui se traduit par un manque d'expressivité émotionnelle, une humeur monotone et une diminution de l'initiative à entreprendre des activités agréables » (Bungener *et al.*, 1996b) ; il manquerait en effet au tableau clinique, chez ces patients, la douleur morale, qui est l'élément central d'un état dépressif majeur (avec les idées de ruine, de remords, de culpabilité, ainsi que les

idées noires, les idées suicidaires). Ces travaux mentionnent une apathie et un manque de motivation, qui ne sont pas sans rappeler les troubles cognitivo-comportemento-émotionnels décrits dans le syndrome dysexécutif.

3- Deux études récentes (Antonini *et al.*, 2006 ; Winblad *et al.*, 2010) présentent des résultats relativement similaires entre elles. Dans ces études, 32 à 50% des sujets atteints de DM1 présentent des signes cliniques de dépression. Les scores de dépression obtenus par ces sujets sont significativement supérieurs à ceux des sujets sains contrôles (Antonini *et al.*, 2006) ou à ceux obtenus par un groupe de sujets constitué d'autres maladies neuromusculaires (Winblad *et al.*, 2010). Les patients DM1 de ces études présentent des formes de dépression légère à modérée.

Un nombre important de sujets présentant un déficit émotionnel, avec une dépression légère à modérée, seraient les caractéristiques principales des troubles de l'humeur chez l'adulte atteint de DM1. L'origine de cet état dépressif (ou pseudo-dépressif) serait alors organique, notamment par des altérations fonctionnelles ou structurales au niveau du cortex préfrontal dorso-latéral. Mais, a contrario, il pourrait aussi s'agir d'une mauvaise gestion des émotions face aux adversités qu'impose la maladie. En effet, on se demande encore à l'heure actuelle si les troubles de l'humeur observés chez les sujets DM1 adultes apparaissent de manière réactionnelle à la maladie, ou s'ils sont une conséquence primaire de celle-ci, par le biais des altérations du système nerveux central (SNC). D'angelo et Bresolin (2006) décrivent parfaitement ces questionnements : « la dépression est souvent documentée, mais il est peu clair si elle est de nature primaire ou secondaire. [...] Les symptômes dépressifs peuvent résulter de la réaction émotionnelle à la maladie, qui cause des handicaps et des restrictions physiques, avec des répercussions financières et émotionnelles. [...] Le rôle de l'amplification CTG dans la pathogénèse des altérations neuronales est toujours sujet à débat ». Deux questions majeures se posent donc : 1- de l'étiologie de la symptomatologie dépressive, 2- de la nature même de cette symptomatologie : trouble caractérisé de l'humeur dépressive ou déficits émotionnels et motivationnels persistant (ralentissement, fatigabilité, émoussement affectif, anhédonie, apathie) ?

Brumback (1987), à la suite d'un essai thérapeutique, conclut que la symptomatologie dépressive dans la DM1 serait attribuable à un défaut de neurotransmission aminergique dans le SNC ; en effet, la symptomatologie dépressive, chez ses patients DM1, répondait positivement au traitement par antidépresseur tricyclique amipramine. D'après son expérimentation, les patients se seraient vus améliorés au niveau de « l'indolence », de

l'apathie, du manque d'énergie et de la motivation. L'auteur va même plus loin, en postulant que les troubles cognitifs retrouvés chez les patients pourraient être améliorés par ce traitement anti-dépresseur. Cette hypothèse, intéressante en soi, a souvent été réfutée par la suite, par un manque de corrélation entre les résultats neuropsychologiques et les troubles émotionnels et de l'humeur (Abe *et al.*, 1994 ; Meola *et al.*, 2003).

D'autres auteurs défendent la thèse d'une relation entre les troubles émotionnels et les dysfonctionnement du SNC (Colombo *et al.*, 1992).

D'un point de vue intermédiaire, Bungener *et al.* (1996b) décrivent un type de personnalité spécifique (type évitant), associé de troubles cognitifs spécifiques (trouble de l'attention, manque de flexibilité mentale) et de déficits émotionnels dans le sens d'une apathie, d'une anhédonie et d'un manque d'expressivité, comme constituant une globalité de symptômes intrinsèques à la dystrophie myotonique de Steinert, sans s'avancer sur le terrain de l'étiologie.

De l'autre côté, des partisans « du mode secondaire » ou « réactionnel » de la dépression existent aussi. Ils (Duveneck *et al.*, 1986) mettent en avant le fait que les patients atteints d'une autre maladie neuromusculaire progressivement invalidante (myopathie des ceintures), mais sans atteintes du SNC avérées, présentent une tendance dépressive similaire à celle de la DM1 ; ainsi, la nature progressive et invalidante de la maladie serait la raison majeure de la dépression chez les sujets atteints de DM1.

D'autres (Abe *et al.*, 1994) soulignent la corrélation inverse entre la dépression (évaluée par l'échelle d'auto-évaluation de Zung) et les activités de la vie quotidienne (évaluées par l'Index de Barthel) chez 14 patients DM1 ; ainsi, pour les auteurs, les symptômes dépressifs sont causés par l'altération des activités quotidiennes (et seraient donc de nature secondaire). Néanmoins, et les auteurs le confessent, l'inverse est également plausible.

Palmer *et al.* (1994) ont évalués 21 patients atteints de DM1 sur les troubles de la personnalité, de l'humeur, et les capacités cognitives. Ils mettent en avant une incidence importante de symptômes dépressifs, en l'absence de troubles intellectuels globaux. En conséquence, pour les auteurs, les troubles affectifs doivent largement refléter l'ajustement à la maladie progressivement invalidante, plutôt qu'être directement attribuables à l'expression des dysfonctionnements cérébraux.

A noter également, comme le rappelle C. Réveillère²³, que « la personnalité évitante représente un facteur de risque augmenté pour le développement de troubles dépressifs, notamment de dépressions dites "atypiques", type pseudo-dépression ».

➤ **Sur la base de ces résultats, que peut apporter notre recherche ?**

Parmi les nombreux travaux cités précédemment, les différences méthodologiques - tant dans le recrutement des patients que dans les modalités d'évaluation de la dépression - sont telles qu'il semble bien difficile de pouvoir trancher pour une théorie, plutôt qu'une autre, en ce qui concerne la nature et l'intensité des troubles dépressifs, ou en ce qui concerne leur étiologie.

Néanmoins, en regardant de près ces travaux, il semblerait que les études présentant le plus de sujets déprimés ou des déprimés plus sévères, aient été effectuées auprès de populations présentant un spectre très large de la maladie (incluant des patients pouvant être très invalidés). En revanche, les études les plus représentatives de la thèse d'un « déficit émotionnel » sans véritable état dépressif (Bungener *et al.*, 1996b ; Rubinzstein *et al.*, 1998) ont été réalisées auprès de patients peu atteints sur le plan fonctionnel. L'idée d'une augmentation de la sévérité des troubles dépressifs avec l'augmentation du handicap est donc à tester ; avec, en arrière-plan, l'idée que l'augmentation du handicap serait fonction de la durée et de la progression de la maladie. Si cette hypothèse se confirme, alors la symptomatologie dépressive dans la DM1 serait préférentiellement « secondaire » ; c'est-à-dire qu'elle serait causée par des difficultés croissantes à faire face au stress induit par la maladie, les handicaps et les restrictions sociales de plus en plus invalidants. Mais alors comment expliquer que, même peu atteints sur le plan musculaire, les patients évalués présentent tout de même un déficit émotionnel, une apathie marquée ? Il pourrait s'agir de dysfonctionnements limbiques et frontaux, objectivés dans cette pathologie. L'étiologie serait alors organique.

Pour autant, il est nécessaire de considérer aussi l'impact de l'annonce du diagnostic. Ou bien encore l'attente angoissante des premiers symptômes. Les mécanismes de projection induits par le fait que l'on « deviendra comme » son parent « transmetteur » (ou « plus handicapé » que son parent, dès lors que l'on prend en considération le phénomène d'anticipation génétique). En effet, il ne nous semble pas incohérent qu'un individu, même peu invalidé sur le plan physique et fonctionnel, puisse développer une symptomatologie anxieuse ou

²³ C. Réveillère : « Dystrophie myotonique de Steinert. Aspects psychologiques chez l'adulte : diversité, conséquences adaptatives », Maladies neuromusculaires de l'enfant et de l'adulte, Actes des 20es Entretiens de la Fondation Garches, 2007, éditions Frison-Roche (p.41).

dépressive, aussi modérée soit-elle. Ce phénomène est décrit dans les stades précoces de certaines pathologies, comme dans le VIH par exemple (Bungener *et al.*, 1995, 1996c, 1996d). Il s'agirait alors d'un phénomène « secondaire ».

Mais, ce qui étonne dans les résultats des études sur la DM1 (formes adultes), c'est l'uniformité des réactions émotionnelles et thymiques chez la plupart de ces patients, pouvant faire penser à une forme commune et spécifique de la DM1 (Bungener *et al.*, 1996b). L'augmentation de la symptomatologie dépressive au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, si elle est objectivée, pourrait également être la résultante de l'augmentation des dysfonctionnements cérébraux sous-tendant les processus émotionnels et/ou dépressifs.

Ainsi, l'évaluation de l'humeur se doit d'être complexe et multidimensionnelle : il faut, à des temps différents de la maladie, évaluer à la fois les émotions, la dépression, l'anxiété, les capacités cognitives fréquemment altérées, mais aussi les capacités d'ajustement à la maladie, afin de comprendre si l'un ou plusieurs de ces facteurs est (sont) mis en cause.

I.4.4. Coping et DM1

En ce qui nous concerne, l'idée d'évaluer les stratégies de coping dans cette population est née de la lecture de l'article de Bird *et al.* (1983), un article princeps dans l'étude psychologique de la DM1. En effet, sur 29 sujets adultes atteints de DM1, les auteurs observent des troubles de la personnalité chez 32% d'entre eux. Ne retrouvant néanmoins aucun profil type, ils concluent alors « qu'il s'agit certainement de problèmes venant du fait de ressources limitées pour s'adapter à leurs déformations physiques et au trouble neuromusculaire invalidant ». Nous trouvons cette hypothèse intéressante, mais elle n'est pas étayée dans cet article.

Bien que très peu d'articles ne soient explicitement titrés par le terme « coping », dans l'étude de la DM1, certains travaux étudiant la personnalité, la qualité de vie ou les aspects psychopathologiques et émotionnels chez ces patients ont évoqué quelques idées sur leurs capacités d'ajustement.

Ahlström et Sjöden (1996) évaluent, chez 60 sujets atteints de diverses dystrophies musculaires, les relations entre le coping et la QDV, ainsi que l'impact du handicap fonctionnel sur ces deux dimensions. Les sujets "myopathes" utilisent deux fois plus de stratégies centrées sur l'émotion que de stratégies centrées sur le problème. De plus, ils

observent une corrélation entre un bas niveau de qualité de vie et des coping de type « évitement/déni », « impossibilité de soutien perçu/désespoir (helpless/hopeless) », « préoccupations anxieuses » et « Minimisation ».

Comme nous le citons précédemment, Winblad *et al.* (2005) observent, chez des patients atteints de DM1 forme adulte évalués par le TCI (*Temperament and Character Inventory*), des scores significativement faibles en ce qui concerne les dimensions de « l'autonomie » (*self directedness* : dimension de caractère mesurant la maturité, la force, la capacité à avoir des ressources et de l'efficacité, l'acceptation de soi et des habitudes congruentes avec ses buts à long terme) et une tendance à des scores faibles en ce qui concerne « la coopération » (*cooperativeness* : caractéristique des gens qui préfèrent la solitude à la compagnie et qui ne fonctionnent pas de manière adaptée au sein de groupes sociaux). Ces résultats reflètent, de la part des patients, un sentiment d'incapacité à faire face aux obstacles et des difficultés dans la réalisation de leurs buts. De plus, les auteurs observent chez ces patients des scores significativement élevés en ce qui concerne le tempérament « évitement du danger » (*harm avoidance* : caractérisé par une tendance au pessimisme, aux craintes ; les sujets ont tendance à être en proie au doute, à la peur ; ils sont enclins à la timidité et à la fatigue). Ces différents traits de caractère et de tempérament, en tant que déterminants dans le modèle transactionnel du stress, pourraient influencer négativement les évaluations primaires et secondaires des patients atteints de DM1, et par là même leurs stratégies de coping.

Rappelons aussi le trait « évitant » de la personnalité, retrouvé chez de nombreux sujets DM1 (*cf.* II.2.2.1.), qui pourrait déterminer, chez ces sujets, des choix de coping dits évitants, comme la fuite, la répression, l'évitement, le déni (stratégies centrées sur l'émotion).

Nätterlund *et al.* (2001), dans un travail d'évaluation qualitative du vécu de la maladie chez des adultes atteints de diverses dystrophies musculaires, soulignent la tendance au déni des personnes atteintes de DM1. Ils décrivent deux manifestations de ce déni : ces individus ne recherchent pas d'information sur leur maladie, et ne souhaitent pas en parler avec autrui ; ce sont donc deux stratégies « actives », connues pour être « efficaces » dans l'adaptation au stress, que les sujets DM1, eux, n'utiliseraient pas pour faire face à la maladie.

I.4.5. L'apathie dans la DM1

Qu'en est-il du statut de l'apathie ? En effet, ce symptôme est souvent décrit dans les travaux sur la DM1, associé à la symptomatologie dépressive (Roher, 1916²⁴ ; Harper, 1979²⁵ ; Ambrosini & Nurnberg, 1979²⁶ ; Brumback, 1987 ; Damian *et al.*, 1995 ; Bachmann *et al.*, 1996 ; Bungener *et al.*, 1996b). Néanmoins, c'est volontairement que nous lui attribuons un chapitre distinct de celui des troubles de l'humeur ; comme nous allons le découvrir présentement, les travaux modernes sur l'apathie tendent à lui attribuer une place singulière et nettement distincte de la dépression.

Deux études seulement ont évalué l'apathie de manière systématique et spécifique (Rubinztstein *et al.*, 1998 ; Di Costanzo *et al.*, 2000) dans la DM1. Ces deux études ont utilisé « l'apathie evaluation scale » de Marin²⁷. Rubinztstein et collaborateurs retrouvent, chez des patients DM1 adultes, des scores très importants d'apathie, significativement supérieurs aux scores du groupe contrôle, composé de patients atteints de la maladie de Charcot-Marie-Tooth. Dans cette étude, les scores d'apathie des sujets DM1 n'étaient pas corrélés à la dépression. "Seulement 6%" des sujets DM1 présentaient un épisode dépressif majeur lors de l'étude. Ainsi, le groupe de patients DM1, sans être particulièrement déprimé, présentait des symptômes élevés d'apathie. De plus, ces mêmes sujets présentaient des scores à la limite de la norme inférieure, à deux tests d'évaluation des fonctions exécutives (Wisconsin Card sorting test et cognitive estimates test). Enfin, le score d'apathie n'était pas corrélé au handicap. L'apathie étant ainsi (i) associée à des altérations spécifiques du lobe frontal, (ii) indépendante de la dépression, (iii) et indépendante du handicap physique invalidant, les auteurs concluent que l'apathie est un symptôme de la DM1 à part entière, et certainement attribuable à l'implication du SNC.

En effet, l'apathie se définit comme un trouble de la motivation, d'origine centrale (lésions du SNC). On la décrit régulièrement, en pratique clinique, comme une perte des émotions, des intérêts, de la capacité à s'impliquer, comme un état d'indifférence. Le mot apathie d'ailleurs tire son origine du grec « apatheia » qui signifie impassibilité voulue. Ce concept est pourtant difficile à définir, car il manque de spécificité, il est transnosographique : avec les troubles de l'humeur, certains aspects de la personnalité et des fonctions cognitives. L'apathie renvoie à

²⁴ cité dans Brumback, 1987

²⁵ *Idem*

²⁶ *Idem*

²⁷ Marin *et al.*, 1991

un ensemble de facteurs comportemental, émotionnel et cognitif tels que réduction d'intérêt et de participation dans les activités quotidiennes, un manque d'initiative, une indifférence et un émoussement des affects. Certains auteurs, comme Marin (1996), ont mis l'accent sur le trouble de la motivation et définissent alors l'apathie comme une réduction de la motivation non attribuable à une diminution du niveau de conscience, à une altération mentale ou cognitive sévère, ni à des troubles délirants.

Pour d'autres (Levy et Dubois, 2005), l'apathie n'est pas un syndrome unique, mais il existerait plusieurs types d'apathie en fonction des perturbations fonctionnelles et des substrats neuronaux altérés. L'apathie se manifestera par :

- une diminution des comportements dirigés vers un but (CDB : ex. manque de volonté, manque de temps passé dans des activités intéressantes, dépendance à autrui pour organiser une activité...),
- un déficit de la cognition orientée vers un but (COB : ex. manque d'implication au sujet de sa santé personnelle ou de ses problèmes de fonctionnement, diminution de l'importance attribuée aux relations sociales, loisirs, activités, ...),
- un déficit des émotions accompagnant les CDB (ex. perte des réponses émotionnelles à des événements positifs ou négatifs).

D'un point de vue pathophysiologique, la cause principale d'apathie est un dysfonctionnement des lobes frontaux, impliquant soit une lésion directe du cortex frontal, soit une altération des régions connectées à celui-ci - comme les ganglions de la base (Cummings, 1993 ; Levy et Dubois, 2005).

I.4.6. Qualité de vie et DM1

Un article de Gautheron *et al.* (2001) nous permet d'observer, parallèlement à l'évolution du concept de QDV lui-même, l'évolution de l'évaluation de la qualité de vie dans le domaine spécifique des maladies neuromusculaires. Nous apprenons, entre autres, que « jusqu'en 1990, la qualité de vie se confond à la possibilité de conserver la marche ». Ainsi, « [l'] évaluation a d'abord porté exclusivement sur la prolongation de la marche des sujets "myopathes" ; elle est ensuite devenue fonctionnelle et s'adresse aujourd'hui à la personne dans sa globalité et son environnement ». Les premiers à avoir travaillé sur la question de la qualité vie, ainsi que sur le coping, dans les maladies neuromusculaires sont une équipe

suédoise, représentée notamment par Gerd Ahlström. Dans une étude (Ahlström et Gunnarsson, 1996), les auteurs observent une qualité de vie diminuée chez des patients atteints de différentes dystrophies musculaires, dont la DM1 (évalués par le Sickness Impact Profile pour la qualité de vie et le Self-report Activity of Daily Living, pour les activités fonctionnelles). Ce niveau de QDV n'est pas directement influencé par le niveau fonctionnel des patients. Puis, Ahlström et Sjöden (1996) évaluent, chez 60 sujets atteints des mêmes pathologies que l'étude précédente, les relations entre le coping et la QDV, ainsi que l'impact du handicap fonctionnel sur ces deux dimensions. Les sujets "myopathes" utilisent 2 fois plus de stratégies centrées sur l'émotion que de stratégies centrées sur le problème. De plus, ils observent une corrélation entre un bas niveau de qualité de vie et des coping de type « évitement/déni », « impossibilité de soutien perçu/désespoir (helpless/hopeless) », « préoccupations anxieuses » et « Minimisation » ; à l'inverse, les plus hauts niveaux de qualité de vie étaient corrélés à des coping de type « acceptation stoïque » (qui pourrait s'apparenter à la « résignation ») et « tentatives de traitements alternatifs (Tried alternative treatment) » ; l'un étant de type « passif » (coping évitant cognitif), l'autre de type « actif » (comportemental), cela nous renvoie à la complexité des stratégies de coping dans l'adaptation à la maladie.

En 2001, Nätterlund et Ahlström évaluent les relations entre les activités de la vie quotidienne (Self-report Activity of Daily Living) et la qualité de vie (Quality of Life Profile), chez 77 adultes atteints de diverses dystrophies musculaires (dont la DM1, 34 sujets). Ces auteurs mettent l'accent, dans leurs conclusions, sur le fait que les maladies neuromusculaires entraînent des difficultés dans les activités de la vie quotidienne (mobilité, soin et déplacements). Pourtant, l'importance du handicap, l'augmentation de la dépendance à autrui et des difficultés dans les activités quotidiennes n'ont qu'une légère corrélation avec une plus faible qualité de vie. Ainsi, la QDV, en tant que mesure des conséquences de la rééducation, doit être basée à la fois sur le statut physique et le niveau de handicap, mais également sur des facteurs psychosociaux. Il est intéressant de relever que ces auteurs ont pour objectif d'évaluer la QDV comme indice des conséquences de la rééducation, sans pour autant contrôler cette variable. Gautheron et ses collaborateurs (2001) sont critiques sur ce sujet : « la qualité de vie est de plus en plus souvent citée comme objectif principal de la prise en charge, mais n'est pas encore suffisamment évaluée en fonction des techniques utilisées ou de la pathologie en cause ».

Enfin, Boström et Ahlström (2005) évaluent la QDV chez 46 adultes atteints de dystrophies musculaires (dont 25 DM1) et 36 de leurs proches (ils ont utilisé le « SQoL : subjective

estimation of quality of life »). Parmi les principaux résultats, nous retenons que les patients ont une qualité de vie subjective moindre que celle de leurs proches ; leurs domaines majeurs d'insatisfaction reflètent « le fait de ne pas avoir de travail », et « leur état psychologique ». L'altération fonctionnelle aurait à la fois un impact direct et indirect sur la personne. En effet, la sous-échelle « QDV physique » est corrélée au statut fonctionnel des sujets ; mais le niveau global de la QDV n'est pas, lui, corrélé au statut fonctionnel. Il y a donc, ici encore, l'idée que des facteurs psychosociaux entreraient aussi en jeu dans le sentiment de qualité de vie des sujets atteints de dystrophies musculaires. Mais, selon les auteurs, l'altération fonctionnelle est très importante dans la façon dont le sujet va vivre sa pathologie. En divisant les sujets atteints de dystrophie en trois groupes selon l'âge d'apparition des symptômes, les auteurs observent que le groupe dont les symptômes sont apparus avant l'âge de 20 ans sont le plus souvent célibataires, sans enfant et estiment leur situation financière inférieure à celle des autres groupes. Les auteurs rappellent que la période de l'adulte jeune est une période d'exploration et de développement des capacités d'intimité, de mutualité et souvent, des relations à long-terme. L'enfance, l'adolescence et la post-adolescence sont des étapes cruciales au regard du développement de l'identité et de l'estime de soi.

L'étude des propriétés psychométriques d'un instrument d'évaluation de la qualité de vie, le WHOQOL-26 (Leplège *et al.*, 2000), dans une population de malades neuromusculaires, montre des résultats inverses à ceux de Boström et Ahlström. Les meilleurs scores de QDV se retrouvent dans les maladies neuromusculaires les plus graves, développées dès la naissance. Des résultats similaires sont retrouvés dans l'étude de la QDV chez des adultes atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (Rahbek *et al.*, 2005). Ainsi, cette étude sur 65 personnes souligne que globalement, ces patients jugent que leur qualité de vie est excellente et ils ne sont pas inquiets ni à propos de leur maladie ni de leur avenir.

Parallèlement aux études suédoises, deux équipes italiennes ont également étudié la QDV au sein des maladies neuromusculaires. Piccininni *et al.* (2004) ont évalué 45 patients (formes neuromusculaires héréditaires de types proximales, atrophies musculaires neurogènes et myotoniques). Premièrement, les résultats confirment que l'altération fonctionnelle progressive est nettement corrélée à un niveau important de dépendance et à une réduction de l'autonomie dans les activités quotidiennes. D'autre part, tous les patients ont des scores faibles en ce qui concerne la QDV, évaluée par le Sickness Impact Profile. Plus les sujets sont âgés moins bonne est la perception de leur QDV. Si l'âge est un facteur important, les auteurs observent également une implication de facteurs socio-culturels (économiques, environnementaux) dans la réduction des scores de QDV. Une fois de plus, le handicap

fonctionnel (évalué par la FIM) n'est fortement corrélé qu'au sous-score de perception de QDV physique ($r = -0,44$, $P < 0,005$), mais pas au score total ($r = 0,39$; $P < 0,001$) ni au domaine de QDV psychologique ($r = 0,25$; $P < 0,001$).

L'article d'Antonini *et al.* (2006) repose sur l'étude de la qualité de vie et de ses relations avec le fonctionnement cognitif et émotionnel dans la DM1 adulte [Ici, le terme « émotionnel » est utilisé dans un sens très large, puisqu'il s'agit en fait de l'évaluation de l'anxiété et de l'humeur dépressive]. Vingt sujets DM1 ont rempli le MOS 36-Item Short-Form Health Study (SF-36), ainsi qu'une batterie d'évaluation neuropsychologique, les échelles de Hamilton pour la dépression et l'anxiété et enfin la STAI trait et état. Vingt sujets contrôles sains ont été soumis aux mêmes évaluations. Les principaux résultats montrent que, dans la DM1, la qualité de vie est très sévèrement altérée. La perception de la QDV est négativement influencée par la sévérité et la durée de la maladie ; aussi bien que par des déficits cognitifs spécifiques (notamment le contrôle attentionnel) et des changements dans le fonctionnement « émotionnel » (anxiété importante chez 40% à 45% des sujets DM1; dépression légère chez 50% d'entre eux). Enfin, il n'y a pas de corrélation entre la QDV (aucun domaine) et le nCTG. Ainsi, dans cette étude, la relation entre la qualité de vie et des facteurs multidimensionnels est mise en exergue dans la DM1. De plus, cette étude souligne l'indépendance de la qualité de vie par rapport au nombre de répétitions de triplets CTG.

Dans la myopathie en général, une étude sur les qualités métrologiques de l'Euroqol (Mercier-Juttier *et al.*, 2006) a été réalisée sur un échantillon de 104 patients, dont 32 sujets atteints de DM1. Il s'agit d'un instrument d'évaluation de la QDV liée à la santé, divisé en 2 parties : 1- EQ-5D= 5 dimensions évaluant la QDV ; 2- EQ-EVA= une échelle visuelle analogique sur laquelle le sujet évalue la perception de son état de santé actuel. Il ressort de ce travail que la dépendance ou l'autonomie à la marche ne sont pas liées à la perception de santé globale (EQ-EVA). En revanche, la douleur semble être le seul domaine de l'instrument de mesure associé significativement au niveau de santé perçue.

Enfin, dans l'étude de validation française du WHOQOL-26 (Leplège *et al.*, 2000), on remarque que les scores moyens de QDV des patients atteints de DM1 sont inférieurs à la moyenne générale de tous les patients neuromusculaires confondus, et ce, dans tous les domaines de la qualité de vie.

I.4.7. La fatigue dans la DM1

I.4.7.1 Qu'est-ce que la fatigue?

Avant d'être un concept étudié comme symptôme dans le champ de la santé, la fatigue est une sensation commune et universelle. A l'instar de la douleur, la fatigue est avant tout protectrice. Il s'agit d'une alerte que l'on doit écouter pour préserver la « machine » physiologique. Cependant, la sensation de fatigue peut devenir une plainte quand le sujet considère qu'elle est excessive ou gênante. Il existe de nombreuses définitions « scientifiques » de la fatigue. Staub et Bogousslavsky (2001), sur la base de leur travail auprès de patients victimes d'Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC), proposent celle-ci : « La fatigue est une diminution ou une perte des capacités, réversible, associée à une sensation accrue de tension physique ou mentale, même sans effort particulier, un sentiment accablant d'épuisement, qui conduit à l'incapacité ou la difficulté à prolonger des activités même routinières. La fatigue peut se développer en conséquence directe d'une activité qui nécessite un effort soutenu (fatigabilité), ou indépendamment comme un état primaire, lequel serait proche d'un manque d'initiative marquée par un déséquilibre entre motivation (préservée) et efficacité (réduite). Quand la fatigue est associée à une perte d'intérêt et de l'anhédonie, elle se rapproche alors d'un état dépressif ». Cette définition présente la particularité de témoigner des différentes distinctions émanant de ce concept pluriel, notamment la dimension fatigue normale versus asthénie. De plus, elle fait état d'un possible chevauchement entre la notion de fatigue et celle de dépression, sur la base de l'hypothèse de la motivation. Nous le comprenons ici avec cette définition, définir la fatigue, c'est déjà souligner les différentes dimensions réunies sous ce symptôme.

La fatigue objective : elle est appelée ainsi car elle est évaluable par des tests objectifs. Il existe deux types de fatigue objectivable : la fatigue physiologique et la fatigabilité cognitive. La fatigue physiologique (causée par des processus physiologiques) a été définie comme la perte de force musculaire volontaire maximale induite par l'effort et/ou la moindre capacité à maintenir un certain niveau de force sous-maximale. Son origine peut être centrale ou périphérique (Féasson *et coll.*, 2006).

La fatigabilité cognitive (appelée aussi fatigue mentale²⁸) se caractérise par la diminution des capacités de performances lors de tâches cognitives.

On peut objectiver une réduction des performances physiques et/ou cognitives, à travers des tests mesurables et standardisés : c'est le cas, par exemple, du handgrip test, qui mesure la force de préhension et la fatigue musculaire (dynamiques ou isométriques). Des méthodes électrophysiologiques permettent également de mesurer le degré de fatigue centrale et périphérique d'un sujet, auprès de patients DM1 (Todd *et al.*, 2003 et de Schillings *et al.*, 2007). La fatigabilité cognitive, elle, peut s'évaluer par la réduction des performances au fur et à mesure d'un test cognitif (Taillia *et al.*, 2007), si le degré de complexité reste le même tout au long de la tâche. Il s'agit ici d'un glissement conceptuel, et il reste difficile, à notre avis, de différencier une baisse de l'attention d'une fatigabilité à proprement parler ; les deux étant certainement intriqués.

La fatigue subjective : elle est appelée ainsi car son évaluation se fait à partir du discours du patient, recueilli soit par un entretien soit par des questionnaires. Il ne s'agit plus ici d'évaluer les capacités objectives du sujet, mais plutôt la perception qu'il en a.

Elle correspond à «la conscience d'une capacité diminuée pour une activité physique et/ou mentale due à un déséquilibre dans la disponibilité, l'utilisation, ou la restauration des ressources physiologiques ou psychologiques requises pour exécuter l'activité » (Aarons *et al.*, 1999).

Hubsy et Sears (1992) définissent la fatigue comme une : « expérience subjective variant entre la fatigue et l'épuisement et pouvant se manifester à travers les symptômes physiologiques, affectifs ou comportementaux et cognitifs ». Ici est évoquée l'idée que quelle que soit la nature de la fatigue, elle sera ressentie par le sujet comme une expérience subjective, c'est-à-dire un vécu personnel et non-neutre.

Enfin, d'un point de vue psychiatrique, la fatigue peut être définie comme « un état subjectif de lassitude lié à une réduction de la motivation, à une activité mentale prolongée, ou à l'ennui qui apparaît dans des situations telles que le stress chronique, l'anxiété, ou la dépression » (Lee *et al.*, 1991). Une fois de plus l'aspect multidimensionnel de la fatigue est souligné dans cette définition, car l'on comprend aisément qu'une fatigue émanant d'une

²⁸ Le terme de fatigue mentale, traduit directement de l'expression anglophone *mental fatigue*, n'est pas censé refléter la part subjective de la fatigue ; néanmoins, nous préférons utiliser le terme de fatigue cognitive, qui, en français, est moins connoté "subjectif" que le terme "mentale". Notamment dans l'association d'idée : « c'est mental ! » → « c'est dans la tête ! » → « c'est psychosomatique ! ».

activité mentale prolongée et une fatigue liée à une motivation réduite ou à un trouble anxieux ou dépressif sont bien différentes.

La fatigue pathologique se présente comme un état excessif et chronique de fatigue. Elle se distingue ainsi de la fatigue dite normale, qui apparaît à la suite d'un effort soutenu. Le Groupe canadien de recherche sur la sclérose en plaques (SEP) en propose la définition suivante : « sensation anormale de fatigue ou manque d'énergie disproportionné ou plus grand que prévu par rapport au degré d'effort quotidien et/ou au degré d'incapacité » (1987, cité dans Montreuil, 2009).

La fatigue varie ainsi dans ses causes, sa nature et ses expressions comportementales. L'entretien semble se présenter comme le meilleur outil pour comprendre la problématique de fatigue dont se plaint un patient. Mais il existe aussi un certain nombre d'outils d'évaluations standardisés qui peuvent aiguiller le clinicien et/ou permettre une évaluation de la fatigue subjective dans une perspective de recherche.

I.4.7.2. Fatigue et DM1

Distinctions entre fatigue et somnolence dans la DM1

La somnolence diurne et la fatigue sont deux des symptômes les plus fréquents dans la DM1, quelque soit le déficit musculaire. Ces deux symptômes peuvent apparaître comme des expériences interdépendantes. Pourtant, la somnolence diurne excessive doit être différenciée de la fatigue excessive.

L'étude des relations entre la somnolence diurne, la fatigue et la diminution de la motivation chez 32 patients adultes DM1 montre que ces patients présentent des scores élevés de fatigue, indépendamment de la somnolence et du handicap moteur (Van der Werf *et al.*, 2003).

Quera-Salva *et al.* (2006) montrent, chez des enfants atteints de DM1 (forme non-congénitale), que les troubles du sommeil ne peuvent pas expliquer, à eux seuls, l'ensemble du spectre de fatigue ressentie, alors que la corrélation entre troubles du sommeil et somnolence diurne est beaucoup plus claire.

D'un point de vue pratique, ces études soulignent qu'il faut persévérer dans l'évaluation indépendante et comparative de la somnolence et de la fatigue. Bien que ces deux symptômes ne soient pas toujours faciles à distinguer par le patient lui-même, les cliniciens et les

chercheurs peuvent s'appuyer sur les travaux de Bailes *et al.* (2006). Ces auteurs ont créé deux échelles brèves et distinctes permettant d'évaluer indépendamment la fatigue et la somnolence.

Les travaux sur la fatigue dans la DM1

Une étude néerlandaise (Kalkman *et al.*, 2005) a évalué la prévalence de la fatigue excessive et ses relations avec les altérations fonctionnelles dans la vie quotidienne, chez 598 patients présentant des types relativement communs de troubles neuromusculaires (139 atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, FSHD ; 322 atteints de dystrophie myotonique de Steinert de type adulte, DM1 ; et 137 atteints de neuropathie motrice et sensorielle héréditaire, type I, HMSN) et un groupe contrôle constitué de sujets sains. La fatigue a été évaluée à l'aide de la CIS-Fatigue, et la qualité de vie liée à la santé par le questionnaire SF-36. Les résultats montrent que les patients des trois groupes ressentent un niveau très élevé de fatigue, significativement supérieurs à ceux des sujets contrôles. Les scores moyens (écart-types) à l'échelle de fatigue sont les suivants : FSHD 36.5 (SD : 12.5) ; **DM1 40.4 (SD : 11.8)** ; HMSN 37.4 (SD : 12.2). Soixante-quatorze pourcents des patients DM1 étaient sévèrement fatigués. Cette fatigue excessive, associée à diverses atteintes fonctionnelles, entraîne plus de problèmes de concentration, des scores de motivation et des niveaux d'activité physique plus réduits que les patients moins fatigués, ainsi qu'une altération de la qualité de vie liée à la santé.

Plus récemment, Schillings *et al.* (2007), se sont attachés à mesurer le niveau de fatigue subjective et de fatigue physiologique (un score de fatigue centrale, un score de fatigue périphérique et un score total ont été obtenus lors d'un test de contraction musculaire soutenue), dans les trois mêmes maladies neuromusculaires : FSHD, DM1 et HMSN. Les moyennes des scores de fatigue subjective étaient significativement plus élevées pour les 3 groupes de patients que pour le groupe contrôle de sujets sains (Abbreviated Fatigue Questionnaire : FSHD=14.2 ; **DM1=16.1** ; HMSN=16.6 ; Control=7.1).

Reprenant l'étude de Schillings *et al.* (2007), Kalkman *et al.* (2008) concluent que la fatigue physiologique périphérique n'est pas liée à la fatigue subjective, et que la fatigue physiologique centrale n'explique qu'en faible partie l'expérience subjective. La fatigue

subjective et la fatigue physiologique (centrale et périphérique) seraient donc des types de fatigue bien distincts. D'autres phénomènes interviendraient dans le sentiment subjectif de fatigue chez les patients atteints de dystrophie myotonique de Steinert.

Kalkman *et al.* (2006), ont évalué l'influence des proches sur la fatigue subjective des patients, dans les 3 mêmes pathologies que l'étude citée précédemment. Les résultats mettent en évidence que les patients DM1 se distinguent du groupe contrôle, ainsi que des 2 autres groupes de patients. Ils obtiennent en effet le plus grand score de fatigue (CIS-Fatigue : 37.7). Il n'y a pas de corrélation significative entre la fatigue des patients atteints de DM1 et la perception que les conjoints se font de leur fatigue (les conjoints ont tendance à la sous-estimer), contrairement aux 2 autres groupes de malades. Les auteurs signalent que les soignants peuvent avoir le même type de comportement face à la fatigue des patients.

Kalkman *et al.*, en 2007, développent un modèle longitudinal de la fatigue dans les maladies neuromusculaires (les 3 suscitées). Ils suivent 198 patients sur une période de 18 mois. D'après leurs résultats, la force musculaire, l'activité physique, les troubles du sommeil et la douleur à l'inclusion contribuent directement ou indirectement à la fatigue et à l'altération fonctionnelle en fin d'étude. En ce qui concerne le niveau d'activité physique objectif (mesuré par acétomètre) chez les DM1, aucune corrélation n'a été observée avec la fatigue subjective. De plus, ni le lien entre douleurs et activité physique subjective, ni celui entre activité physique perçue et activité physique objective ne sont puissants statistiquement pour la DM1. Ce résultat diffère des autres groupes. Ceci révèle encore une fois que des facteurs autres que purement physiques entrent en jeu dans la fatigue subjective évaluée par les sujets DM1. Ceci est caractéristique de cette pathologie, puisque dans les deux autres formes de MNM, le lien entre fatigue objective et fatigue subjective est beaucoup plus direct.

Enfin, l'article de Féasson *et al.* (2006) permet une revue de la littérature sur la fatigue dans diverses affections neuromusculaires acquises ou héréditaires, mettant en avant les étiologies centrale, périphérique, mais aussi le concept de déconditionnement. Schématiquement, le concept de déconditionnement renvoie à l'idée qu'un individu alité, ou faisant peu d'efforts musculaires, réduit sa réserve énergétique dédiée à l'activité physique et limite son aptitude à réaliser un effort physique soutenu, en intensité comme en durée. A long terme, ce phénomène engendre des conséquences sur la fonction cardiorespiratoire et sur la capacité intrinsèque du système moteur. Ce phénomène vient s'ajouter aux restrictions musculaires et respiratoires induites directement par la dystrophie myotonique de Steinert. Le

déconditionnement est directement lié à la réduction d'activité. Ce celui-ci pourrait être majoré par la réduction de la motivation et la tendance à l'apathie décrites dans la DM1.

Pour résumer, il faut surtout retenir de cette littérature que : (i) la plainte de fatigue est un symptôme majeur dans la dystrophie myotonique de Steinert ; (ii) la fatigue subjective est relativement indépendante de la fatigue objective (et ce, spécifiquement dans la DM1), mais plutôt associé à des facteurs tels que la dépression et l'apathie ; (iii) la fatigue est un symptôme indépendant de la somnolence ; (iv) la fatigue sévère s'associe à une réduction des activités et une diminution de satisfaction de la qualité de vie.

I.5. La dystrophie facio-scapulo-humérale

Notre groupe témoin de patients est composé de sujets atteints de la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSH), dont nous proposons une brève présentation.

La dystrophie ou myopathie facio-scapulo-humérale (FSH) (ou encore maladie de Landouzy-Déjerine) est une maladie musculaire, d'origine génétique, qui se transmet selon un mode autosomique dominant.

C'est une maladie rare, qui atteint les femmes comme les hommes. Néanmoins, il s'agit d'une des maladies neuromusculaires les plus fréquentes à l'âge adulte. On manque cependant de données très précises concernant sa fréquence exacte, notamment en France. Le chiffre de prévalence communément admis est de 1 personne atteinte pour 20 000, soit à l'échelle nationale environ 3 000 personnes concernées. Elle est présente sous toutes les latitudes, dans tous les pays, même si certaines études suggèrent qu'elle serait moins fréquente dans les populations noires et asiatiques.

Les premiers symptômes (diminution de volume et faiblesse des muscles du visage et des membres supérieurs) apparaissent à l'adolescence ou à l'âge adulte. L'atteinte musculaire est extrêmement variable d'une personne à l'autre, y compris au sein d'une même famille. Son évolution est lente dans la plupart des cas avec des périodes de stabilisation de durée variable. Par la suite, la faiblesse musculaire descend dans le corps au niveau des muscles des ceintures et peut gagner les membres inférieurs (faiblesse distale au niveau des jambes).

Tableau I.3. : Caractéristiques cliniques de la FSH

- **Age de début : entre 15 et 30 ans**
- **Atteinte faciale** initiale
- **Atteinte précoce des muscles fixateurs de l'omoplate**
- **Asymétrie de la faiblesse musculaire** et de l'amyotrophie
- **Sélectivité de l'atteinte musculaire**
- **Progression descendante de l'atteinte musculaire : biceps, triceps, abdominaux, ceinture pelvienne...**
- **Atteinte des membres inférieurs dans environ 50% des cas (atteinte précoce des jambiers antérieurs)**

Le diagnostic de certitude repose sur un test génétique. La prise en charge est symptomatique et vise essentiellement à prévenir les complications et à améliorer le confort de vie. La FSH est due à une anomalie génétique située sur le chromosome 4 (4q35), repérée sur le locus D4Z4. Le nombre de répétitions de *KpnI* (équivalent de la taille de la délétion) est inversement corrélé avec la sévérité de la maladie (dans la norme, cette répétition est de 38 à 300 ; les symptômes apparaissent quand cette répétition est ≤ 38).

Dans 1 cas sur 4 environ, la maladie est nouvelle dans la famille : elle est due à une mutation accidentelle survenue au moment de la conception (néomutation) et que le sujet atteint peut ensuite transmettre.

On constate qu'il existe de nombreux points communs entre la FSH et la DM1 (fréquence, mode de transmission génétique, évolution des symptômes, corrélation entre répétition de mutations et sévérité de la maladie), c'est pour cela que de nombreux spécialistes les comparent dans les travaux de recherches. Il existe même une forme rare de dystrophie myotonique de Steinert avec une atteinte proximale, appelée « pseudo-FSH ».

La grande différence réside dans l'absence d'atteinte du système nerveux central dans la FSH ; sauf cas exceptionnels débutants très précocement (D'Angelo & Bresolin). Les patients avec de très grandes délétions présenteraient de grandes probabilités d'être atteints d'épilepsie et de présenter un retard mental (Funakoshi *et al.*, 1998 ; Miura *et al.*, 1998). Une étude récente montre que, pris dans la totalité, les patients atteints de FSH présentent une intelligence globale et un tableau cognitif normaux, mais que des tailles de fragments au-dessous du seuil de 24kb et moins étaient corrélés avec des altérations importantes des scores de QI (Sistiaga *et al.*, 2009a). Ces résultats sont intéressants, puisqu'ils permettent de faire l'hypothèse d'un génotype-phénotype cognitif proche de celui de la DM1, avec différents profils cognitifs selon l'ampleur de la mutation génétique. Mais dans cette étude, les deux groupes de patients FSH (divisés selon le nombre de répétitions : $\leq 24\text{kb}$ et $> 24\text{kb}$), bien que leurs scores aux tests de QI soient significativement différents, restent cependant dans la norme. Ce profil semble donc bien loin d'un profil altéré comme celui de la forme juvénile de la DM1, par exemple. Les autres tests (attention, mémoire, praxies constructives et fonctions exécutives diverses) ne présentent pas de différences significatives entre les deux groupes ; il n'y a donc pas de preuve non plus pour un déficit cognitif subtil et particulier, comme c'est le cas dans la forme adulte de la DM1.

En ce qui concerne la qualité de vie dans la FSH, elle serait diminuée par rapport aux normes de la population générale italienne, selon une étude (Padua *et al.*, 2009), mais surtout dans les domaines physiques. L'âge et la sévérité du handicap sont directement corrélés à une réduction de la QDV dans les domaines physiques. La douleur serait l'élément principal ayant un impact sur la perception de la QDV chez les patients atteints de FSH, car elle influence tous les domaines de la QDV. En effet, la douleur serait la plainte principale des patients atteints de FSH (Jensen *et al.*, 2008 ; Bushby *et al.*, 1998), et plus fréquente que dans la DM1.

II. OBJECTIFS ET HYPOTHESES

II.1. Objectif principal

Notre objectif principal est d'éprouver le modèle intégratif d'adaptation à la maladie dans la dystrophie myotonique de Steinert. Pour cela, nous souhaitons analyser le rôle des facteurs génétique, clinique, cognitif, émotionnel, affectif et social, et leur influence sur l'adaptation des sujets et sur leur qualité de vie.

II.2. Objectifs spécifiques

Evaluer l'intensité de la dépression, de l'anxiété, de l'apathie et de certains processus cognitifs, par rapport à un groupe témoin (patients atteints de FSH) et un groupe contrôle (sujets sains appariés par l'âge et par le niveau scolaire avec le groupe DM1).

Evaluer la valeur prédictive des variables démographiques, cliniques et génétiques sur l'augmentation de la dépression, de l'anxiété, de l'apathie et de certains processus cognitifs, dans la DM1 adulte.

Evaluer l'influence mutuelle de la dépression, de l'anxiété, des troubles neuropsychologiques, de l'apathie, de la fatigue et de la somnolence.

Evaluer les relations entre estime de soi, stratégies de coping et troubles affectifs (dépression et anxiété).

Evaluer l'impact des troubles psychologiques²⁹ sur l'adaptation sociale perçue et la qualité de vie.

²⁹ Psychologique, ici au sens large, c'est-à-dire dépression, anxiété, apathie, fatigue subjective, somnolence subjective et troubles neuropsychologiques.

II.3. Hypothèses

II.3.1. Hypothèses générales

En dépit de nombreux symptômes dépressifs spécifiques, les sujets atteints de DM1 sont régulièrement décrits comme ne présentant pas de syndrome dépressif majeur (Bungener *et al.*, 1996b). Ils présenteraient plutôt un émoussement affectif, une anhédonie, une apathie. Or, ces études ont évalué des patients « modérément » atteints. A l’opposé, d’autres auteurs ont étudié des groupes plus hétérogènes et plus invalidés de patients. Dans ces travaux, les résultats montrent des scores élevés de dépression chez une majorité de patients (Antonini *et al.*, 2006 ; Brumback, 1987).

C’est pourquoi nous postulons que le trouble de l’humeur dépressive dont peuvent souffrir les patients DM1 est un phénomène réactionnel à la maladie progressivement invalidante, en raison de l’utilisation de stratégies de coping inopérantes, ainsi :

- 1- Nous attendons un effet négatif significatif de la durée de la maladie et de la gravité du handicap fonctionnel sur la symptomatologie dépressive.**
- 2- Les sujets atteints de DM1 utilisent préférentiellement des stratégies de coping centrées sur l’émotion, même longtemps après l’annonce du diagnostic.**
- 3- Il existe une augmentation significative de la dépression et de l’anxiété pour le groupe DM1, par rapport aux groupes témoin et contrôle.**

La revue de la littérature permet de dégager un certain profil cognitif chez les patients adultes atteints de DM1, en dépit de résultats controversés. Ce profil est caractérisé par un niveau intellectuel global normal ou subnormal, mais des altérations des fonctions exécutives, attentionnelles, visuo-spatiales/constructives et un ralentissement de la vitesse de traitement cognitif.

4- Les capacités cognitives globales et spécifiques sont significativement altérées dans notre groupe de patients atteints de DM1, par rapport aux deux autres groupes.

Les études sur la qualité de vie chez des patients atteints de dystrophies musculaires ont montré que ces individus percevaient des niveaux faibles de QDV, aussi bien sur la sphère physique que sur la sphère psychologique (Antonini *et al.*, 2006 ; Boyer *et al.*, 2006).

5- Il existe une réduction significative de la qualité de vie pour le groupe DM1, par rapport aux autres groupes.

II.3.2. Hypothèses spécifiques

Les études de corrélations génotype/phénotype cognitif sont contradictoires ; mais si nous nous inscrivons dans la perspective la plus actuelle, nous ne devons pas nous attendre à une corrélation linéaire entre le *n*CTG et les altérations cognitives. Par contre, en dépit d'études longitudinales suffisantes et répétées, la littérature contemporaine converge vers un processus dégénératif progressif touchant les fonctions exécutives, ainsi nous formulons l'hypothèse suivante :

1- Nous attendons un effet négatif de la durée de la maladie et de l'âge des sujets sur les fonctions exécutives du groupe DM1. De plus, nous pensons que les altérations cognitives sont indépendantes du nombre de répétitions de CTG.

Les répétitions de CTG ne semblent pas être associées à une moins bonne perception de la QDV, mais trop peu d'études ont exploré ce facteur. D'autre part, si les degrés d'atteinte de la maladie et de handicap fonctionnel ont un impact sur la perception de la QDV en ce qui concerne la sphère « physique », cet impact semble beaucoup plus limité sur les sphères « qualité de vie globale » et « qualité de vie psychologique ». Les facteurs qui pourraient influencer ces dimensions dans la DM1 ont encore été trop peu étudiés.

2- Le domaine « physique » de la qualité de vie est négativement associé aux facteurs de handicap fonctionnel et musculaire.

L'apathie est fréquemment associée, voire confondue avec la dépression. Pourtant, il s'agit d'un concept complexe associant des troubles du comportement dirigé vers un but, de la cognition dirigée vers un but et des émotions associées à ces comportements. Il s'agirait plutôt d'un symptôme directement causé par des altérations du système nerveux central que d'un trouble de l'humeur. Plusieurs travaux sur la DM1 soulignent l'importance de ce symptôme chez les sujets atteints de cette maladie. De plus, un certain nombre d'études mentionnent une relation entre l'apathie et les altérations cognitives exécutives, d'une part ; et une indépendance du symptôme apathie par rapport aux troubles de l'humeur, d'autre part.

3- Les sujets DM1 auront des scores d'apathie plus importants par rapport aux autres groupes.

4- Il existe une corrélation significative entre les scores d'apathie et les scores d'évaluation cognitive des fonctions exécutives.

Les études sur la fatigue subjective ont souligné l'importance de ce symptôme chez les patients atteints de DM1 ; cette plainte de fatigue est évaluée, dans certaines études, comme plus élevée que dans la FSH. Celle-ci serait corrélée à une réduction des activités sociales et de loisirs, ainsi que du sentiment de qualité de vie. De plus, comparativement à certaines autres myopathies, la fatigue subjective dans la DM1 semble être influencée par de nombreux facteurs, autres que le handicap fonctionnel, mais ceux-là n'ont pas encore été démontrés.

- 5- Il existe une plainte significative de la fatigue chez les sujets atteints de dystrophie myotonique de Steinert, comparativement aux sujets atteints de FSH et aux sujets sains.**
- 6- Il existe un effet négatif de la fatigue subjective sur l'adaptation sociale et sur la perception de la qualité de vie, chez les sujets atteints de DM1.**

III. METHODOLOGIE

III.1. Le lieux de recherche

Nous avons rencontré les patients participant à cette étude à l'Institut de Myologie (Association Institut de Myologie), de l'hôpital Pitié-Salpêtrière, à Paris. L'Unité de Pathologies Musculaires est dirigée par le Professeur Bruno Eymard.

III.2. Caractéristiques des groupes

Notre échantillon se compose de 80 participants (N=80) francophones, répartis en trois groupes principaux ; d'une part, des personnes atteintes de myopathies, et d'autre part, un groupe de sujets exempts de pathologies somatiques, neurologiques ou psychiatriques avérées au moment de leur participation, qui nous a servi de groupe contrôle.

Tous les sujets ayant accepté de participer à cette étude ont été informés de ses objectifs, de sa méthodologie et du respect de l'anonymat.

Ils ont reçu un formulaire d'information et de consentement éclairé (*cf.* Annexes). Ils ont librement consenti à participer à cette étude.

Tous les sujets sont majeurs (18 ans minimum).

Les groupes sont présentés sous forme de tableau (*cf.* Tableau IV.1.)

Le groupe de patients atteints de **dystrophie myotonique de Steinert** (Groupe « DM1 ») se compose de 16 hommes et 25 femmes (N=41), la moyenne d'âge est de 36,8 ans (de 21 à 60 ans). La transmission de la maladie est paternelle dans 20 cas, et maternelle dans 9 cas. L'âge de début de la maladie est de 20,3 ans en moyenne (entre 11 et 36 ans), et la durée de la maladie est de 16,35 ans en moyenne (de 3 mois à 34 ans). Le nombre moyen d'années d'études est de 10,83 (de 4 à 20 ans d'études). Le degré de handicap fonctionnel moyen est de 1,66, calculé par l'Echelle Fonctionnelle de Boston (les scores s'étendent de 0 à 4). La moyenne de répétitions de triplets CTG est 562,46. Les répétitions de CTG du groupe varient de 115 à 1460 répétitions, ce qui correspond à un échantillon très hétérogène.

Le groupe de patients atteints de **dystrophie facio-scapulo-humérale** (Groupe « FSH ») se compose de 9 hommes et 10 femmes (N=19), la moyenne d'âge est de 46 ans (de 20 à 66

ans). La transmission de la maladie est paternelle dans 4 cas, et maternelle dans 9 cas. L'âge de début de la maladie est de 24,94 ans en moyenne (entre 2 et 52 ans), et la durée de la maladie est de 22 ans en moyenne (de 3 à 46 ans). Le nombre moyen d'années d'études est de 11,7 (de 5 à 21 années d'études). Le degré de handicap fonctionnel moyen est de 3,16, calculé par l'Echelle Fonctionnelle de Boston (les scores s'étendent de 0 à 8). Les répétitions de *KpnI* varient de 4 à 7,8.

Le groupe de **sujets contrôles** issus de la population générale (Groupe contrôle) se compose de 4 hommes et 16 femmes (N=20), la moyenne d'âge est de 38,55 ans (de 18 à 70 ans). Le nombre moyen d'années d'études est de 11,7 (de 5 à 21 années d'études).

Le groupe « FSH » est significativement plus âgé que le groupe « DM1 » ($p < 0,05$).

Le groupe « FSH » est significativement plus handicapé sur le plan fonctionnel que le groupe « DM1 », à l'Echelle Fonctionnelle de Boston ($p < 0,05$).

Le groupe contrôle n'est pas significativement différent des deux groupes de patients, en ce qui concerne l'âge et le niveau d'études. Il s'agit des deux critères que nous avons contrôlés ; deux critères importants pour comparer les évaluations neuropsychologiques notamment.

- Pour les groupe DM1 et FSH, nous observons une corrélation significative entre la durée de la maladie et la sévérité du handicap (*cf.* Annexes).

A noter : - pour plusieurs patients, nous n'avons pas retrouvé dans le dossier certaines données génétiques, comme le parent transmetteur (DM1 : n=12 ; FSH : n=6) ou le nombre de répétitions de triplets CTG (n=4). Dans de nombreux cas, les parents des patients sont trop âgés pour souhaiter connaître leur statut (rappelons que dans cette pathologie, des individus atteints peuvent être peu symptomatiques, voire asymptomatiques toute leur vie ; ou décédés avant l'apparition des symptômes). Pour ce qui est des CTG, un des 4 patients pour lesquelles nous ne connaissons pas le statut génétique exact refuse l'analyse moléculaire, mais accepte la prise en charge car il est symptomatique et membre d'une famille dont la maladie de Steinert est connue. Pour les 3 autres, le test confirmant la pathologie a été réalisé il y a plus de 10 ans; à cette époque certains centres d'analyse confirmaient ou infirmaient le diagnostic, sans préciser le nombre de répétitions d'expansions de triplets CTG.

Tableau III.1. : Caractéristiques démographiques et cliniques des groupes

Groupes	DM1	FSH	Contrôle
N	41	19	20
Age Moyenne Ecart-type	36,8 21-60	46† 13,51	38,55 17,83
Sexe Féminin Masculin	25 16	10 9	16 4
Transmission Maternelle Paternelle	9 20	9 4	/
Age début maladie Moyenne Ecart-type	20,32 7,30	24,94 11,25	/
Durée maladie Moyenne Ecart-type	16,35 8,61	22,39 12,53	/
Années scolarité Moyenne Ecart-type	10,83 3,53	11,7 4,68	10,9 3,14
MDRS Moyenne Ecart-type	2,85 1,01	/	/
Boston Moyenne Ecart-type	1,66 1,15	3,16† 2,09	/
CTG/ KpnI Moyenne Ecart-type	562,46 331,73 (115-1460)	/	6,17 1,11 (4-7,8)

† : Significativement différent de DM1 ($p < 0.05$).

III.3. Description des outils d'évaluation

III.3.1. Les variables indépendantes génétiques et neuromusculaires

L'âge des patients.

Le sexe des patients : masculin ou féminin.

La forme de la DM1: tous les patients DM1 inclus dans cette étude sont adultes au moment de l'évaluation, mais certains ont développé leurs premiers symptômes avant l'âge de 20 ans et présentent donc la forme appelée « Juvénile » de cette maladie. Il est parfois difficile de déterminer l'âge exact d'apparition des symptômes, mais nous avons réalisé une lecture détaillée des dossiers médicaux des patients. De plus, nous avons effectué des entretiens avec les patients, retraçant l'historique de leur maladie. Ces informations nous ont, entre autres, permis de relever les données qui suivent.

Le n CTG : le nombre de répétitions d'expansions de triplets CTG.

La transmission : est-ce qu'il s'agit de la mère ou du père du patient qui a transmis la maladie ? *A noter* : La transmission maternelle est plus « grave », puisque dans ce cas, le nombre de répétitions de CTG de l'enfant à venir risque d'augmenter par rapport à celui de la mère (c'est le phénomène d'anticipation). Le risque que l'enfant développe une forme congénitale ou infantile est important, quel que soit le n CTG de la mère. Dans le cas d'une transmission paternelle, l'enfant à venir aura approximativement le même n CTG que le père.

L'âge de début de la maladie : comme nous l'avons dit précédemment, il est très difficile à obtenir de manière précise, dans certains cas. Celui-ci est néanmoins important, car il est relaté dans la littérature que la sévérité de la maladie est souvent corrélée (négativement) à l'âge d'apparition des premiers symptômes.

La durée de la maladie : directement calculée à partir de l'âge du début de la maladie et l'âge actuel du patient, cette donnée s'avère importante pour étudier les liens avec un déclin intellectuel ou cognitif, ou encore avec les capacités d'adaptation à la maladie, ou enfin le poids d'une maladie sur un individu.

La sévérité du handicap : calculée grâce au **MDRS**, par les neurologues ou les médecins internes du service. Il s'agit d'une échelle d'évaluation du handicap fonctionnel, *spécifique à la DM1*. Elle s'échelonne de 1 à 5 (*cf.* Annexes).

Afin de comparer le degré d'atteinte fonctionnel entre les groupes DM1 et FSH, nous avons ajouté une échelle d'évaluation utilisée fréquemment par les neurologues, en pratique

clinique. Cette mesure est spécifique des maladies neuromusculaires : échelle fonctionnelle de **Boston** (*cf.* Annexes).

III.3.2. Les évaluations psychologiques

Afin de clarifier la présentation, nous proposons un récapitulatif des outils d'évaluation psychologique sous forme de tableau (*cf.* tableau III.2.). Certains de ces outils qui ne sont pas soumis au copyright se trouvent dans la partie Annexe de ce mémoire.

L'ensemble des évaluations durait environ une heure et demie. Certains patients ne disposaient que d'une heure lors de leur hospitalisation. C'est pourquoi nous avons organisé un ordre précis de passation : dans un premier temps, les hétéro-évaluations et les tests neuropsychologiques ; dans un second temps, les auto-évaluations étaient remplies sur place après une pause, ou colligées par le patient à son domicile. Ainsi, l'EVA-fatigue2, dite « de fin d'évaluation », est en fait remplie par le patient à la fin du premier temps d'évaluation, afin que tous les patients les remplissent au même moment de l'évaluation.

Tableau III.2. : Les outils d'évaluation psychologiques et cliniques

Mini Mental State Evaluation Trail Making Test STROOP Mémoire des chiffres (endroit/envers) BREF D2	Evaluations neuropsychologiques (mémoire, attention sélective, capacités d'inhibition, repères temporo-spatiaux, capacités frontales, vitesse de traitement, attention concentrée...)
KFSS (Fatigue Severity Scale de Krupp) EVA-F (échelle visuelle analogique de fatigue ; Lee et al.) SF-36 énergie	Evaluations subjectives de la fatigue , de la fatigabilité , de l'énergie et de la somnolence diurne
MADRS MINI STAI-Y (A et B) EHD (Echelle d'humeur dépressive)	Evaluations des troubles de l'humeur et de l'anxiété (trait/état)
LARS (Lille Apathy Rating Scale)	Evaluation de l'apathie
WCC (Ways of Coping Checklist)	Evaluation des stratégies de coping
SAS-SR	Evaluation de l'adaptation sociale
SEI (Self Esteem Inventory)	Evaluation de l'estime de soi
WHOQOL-26	Evaluation de la qualité de vie

Evaluations psychopathologiques

- M.A.D.R.S. : Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (1979). L'échelle de dépression de Montgomery et Asberg est une échelle d'hétéro-évaluation de la sémiologie dépressive, en 10 items (voir Annexes). L'évaluation se fait à partir d'un entretien clinique. Elle fournit un bon indice de gravité globale de la dépression et elle est sensible au changement. Sa rapidité et sa simplicité de passation sont ses principaux intérêts. Bien que les auteurs la décrivent comme plus sensible au changement que l'échelle de dépression de Hamilton, les études ultérieures sur de plus grands échantillons ne peuvent le confirmer. Les études de validité montrent des résultats très bons. Un élément notable, qui nous permis d'arrêter notre choix sur la MADRS, est la prédominance des items psychiques sur les items somatiques, par rapport à l'échelle de Hamilton (Kearns *et al.*, 1982), ce qui peut favoriser son utilisation chez des patients atteints d'affection somatique.

La note-seuil de dépression est fixée à 15. Les notes de 31 et de 35 ont été proposées pour distinguer les degrés modéré et sévère de dépression (Müller *et al.*, 2000 & 2003).

- M.I.N.I. : Mini International Neuropsychiatric Interview. Le MINI est un entretien diagnostique structuré, élaboré conjointement par une équipe spécialisée en psychiatrie française (hôpitaux de la Salpêtrière et Bichat) et américaine (D. SHEEHAN) à partir du CIDI et du SCID. Il permet d'explorer les principaux troubles de l'Axe I du DSM-III-R (ou du DSM-IV, ou de la CIM-10). Nous n'avons utilisé ici que le module permettant l'évaluation du diagnostic d' «Episode Dépressif Majeur » (EDM) ; et ce afin de compléter l'évaluation dimensionnelle permise par la MADRS. Nous avons évalué trois axes principaux : A1, qui correspond à un trouble thymique avec tristesse ou humeur dépressive ; A2, qui correspond à la perte d'intérêt marquée et l'anhédonie ; A4, qui correspond à l'Episode Dépressif Majeur actuel (EDM), diagnostiqué si le sujet présente A1 et/ou A2, plus un minimum de 3 critères sur 7 en A3 (appétit, sommeil, ralentissement/agitation, fatigue, concentration, culpabilité, idées noires).

A1	Au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) particulièrement triste, cafardeux(se), déprimé(e), la plupart du temps au cours de la journée, et ce, presque tous les jours ?	NON	OUI
A2	Au cours des deux dernières semaines, aviez-vous presque tout le temps le sentiment de n'avoir plus goût à rien, d'avoir perdu l'intérêt ou le plaisir pour les choses qui vous plaisent habituellement ?	NON	OUI
A4 Episode Dépressif Majeur actuel		NON	OUI

Une formation préalable est conseillée pour l'utilisation de cet outil ; nous avons effectué et validé cette formation à l'Hôpital de la Salpêtrière, sous la direction de T. Hergueta (qui a participé à l'élaboration et la diffusion du M.I.N.I. ; Lecrubier *et al.*, 1997).

- E.H.D. : Echelle d'humeur dépressive, version autoquestionnaire (Radat *et al.*, 2007). Cet outil a été développé « dans le but de mesurer les différentes dimensions constitutives de l'humeur dépressive, en particulier "le déficit émotionnel" et "la perte de contrôle

émotionnel" » (Radat *et al.*, 2007). En effet, comme le rappellent les auteurs, « la symptomatologie dépressive n'est pas univoque et englobe des patients présentant des tableaux cliniques très divers. [...] Jouvent *et al.* ont proposé une dichotomie entre les dépressions à symptomatologie anxieuse/agitée – patients présentant un contrôle émotionnel – et les dépressions où la symptomatologie prédominante est l'inhibition – patients présentant un émoussement émotionnel – (Jouvent *et al.*, 1991). Cet outil se présente sous la forme d'un auto-questionnaire constitué de 11 questions. Les sujets répondent sur une échelle de Lickert : 1- pas du tout ; 2- modérément ; 3- beaucoup ; 4- tout à fait. Le premier facteur est constitué de 7 items et correspond à la dimension « perte de contrôle » ; le deuxième facteur est constitué de 4 items et correspond à la dimension « émoussement affectif ». La cohérence et la stabilité de ces deux facteurs sont démontrés tant par l'analyse en composante principale que par l'analyse factorielle confirmatoire. En s'interrogeant sur la valeur sémantique de ces deux facteurs, les auteurs soulignent que « si la notion "d'émoussement affectif" paraît sans problème pouvoir être assimilée à un déficit de la capacité à ressentir et à exprimer les émotions [...] la dimension "perte de contrôle émotionnel" [...] renvoie à la colère et l'impulsivité [...]. Mais ce facteur reflète aussi l'hyper-émotionnalité. Cette dernière renvoie à la fois à un ressenti émotionnel et à une expressivité émotionnelle accrue. On pourrait proposer de nommer cette dimension "dyscontrôle et hyper-émotionnalité" plutôt que "perte de contrôle" » (Radat *et al.*, 2007).

Nous avons choisi cet outil pour deux raisons : 1- afin de pouvoir évaluer le plus finement possible la clinique de la symptomatologie dépressive des patients atteints de DM1 ; 2- dans la perspective d'une implication du SNC dans l'émergence de la symptomatologie dépressive dont font l'expérience les sujets atteints de DM1. En effet, Radat *et al.* (2007) soulignent que « l'étude des différentes composantes émotionnelles de l'humeur dépressive peut être particulièrement intéressante chez les patients souffrant d'atteintes neurologiques.[...] Divers auteurs ont montré que certaines de ces dimensions émotionnelles sont mieux corrélées au statut cognitif (Bungener *et al.*, 1996a, cités dans Radat *et al.*, 2007), à l'évolution de la maladie (Bungener *et al.*, 1995, cités dans Radat *et al.*, 2007), ou aux lésions observables en neuro-imagerie (Feinstein & Feinstein, 2001, cités dans Radat *et al.*, 2007) que la dimension dépressive globale ».

- STAI-Y (A & B) : Inventaire d'anxiété trait-état de Spielberger (1983) ; Traduction française de Schweitzer et Paulhan (1990). L'inventaire STAI est l'une des échelles d'évaluation de l'anxiété les plus utilisées. Il présente de nombreux avantages : brièveté,

qualités métrologiques abondamment démontrées (validée et étalonnée sur plus de 5000 sujets), utilisation internationale permettant les comparaisons ; enfin, il permet de quantifier de façon indépendante l'anxiété actuelle au moment de la passation (l'anxiété-état) et le tempérament anxieux habituel du sujet (l'anxiété-trait). En effet, l'anxiété-trait se réfère à des différences « interindividuelles stables à la propension à l'anxiété, c'est-à-dire à des différences dans la tendance à percevoir les situations aversives comme dangereuses ou menaçantes et à répondre à de telles situations par une élévation des réactions d'anxiété-état ». De plus, l'anxiété-trait peut refléter des différences interindividuelles quant à la fréquence et à l'intensité des états anxieux passés et à venir. Plus le trait d'anxiété d'un individu est élevé, plus il est probable que ce sujet expérimente une augmentation de l'anxiété-état dans une situation menaçante.

C'est dans cette perspective de l'anxiété que nous inscrivons notre recherche. Nous avons choisi d'évaluer l'anxiété-trait/état, nous permettant ainsi d'effectuer 1- une photographie de l'intensité de l'anxiété du sujet au moment de l'évaluation (anxiété-état), et ses éventuelles corrélations avec les autres évaluations psychologiques, et 2- une évaluation des dispositions individuelles à réagir aux événements stressants par une élévation de leur niveau d'anxiété (anxiété-trait), nous permettant ainsi de comprendre - en lien avec d'autres facteurs tels que les stratégies de coping - les réactions émotionnelles et anxieuses de chaque sujet.

Une note T (selon l'étalonnage français) ≤ 35 correspond à une anxiété très faible ; une note comprise entre 36 et 45 correspond à une anxiété faible ; une note comprise entre 46 et 55 correspond à une anxiété modérée ; une note comprise entre 56 et 65 correspond à une anxiété élevée ; une note > 65 correspond à une anxiété très élevée.

- S.E.I. : Inventaire d'estime de soi, Coopersmith (ECPA, 1984). Le SEI a « été construit pour mesurer les attitudes évaluatives envers soi-même dans les domaines social, familial, personnel et professionnel (ou scolaire). Selon la conception de l'auteur, le terme "Estime de Soi" renvoie au jugement que les individus portent sur eux-mêmes, quelles que soient les circonstances. C'est, en ce sens, une expression de l'assurance avec laquelle un individu croit en ses capacités de réussite, en sa valeur sociale et personnelle, qui se traduit par les attitudes adoptées face à des situations de la vie courante (vie sociale, familiale et professionnelle) [...]. L'estime de soi se définit comme un ensemble d'attitudes et d'opinions que les individus mettent en jeu dans leurs rapports avec le monde extérieur [...]; [c'est] l'expression d'une approbation ou d'une désapprobation portée sur soi-même. Elle indique dans quelle mesure

un individu se croit capable, valable, important. C'est une expérience subjective qui se traduit aussi bien verbalement que par des comportements significatifs » (Manuel de l'Inventaire de l'estime de soi, ECPA). Les liens entre une faible estime de soi et la dépression, l'anxiété, ou plus simplement une diminution de la motivation et de la participation sociale ont été étudiés et démontrés dans de nombreux domaines de la psychologie. De plus, le sentiment d'estime de soi et le sentiment d'avoir les ressources pour faire face aux adversités de la vie semblent intrinsèquement liés. C'est dans cette perspective que nous avons choisi d'évaluer, et les stratégies de coping et l'estime de soi. Si les troubles anxieux et/ou dépressifs sont de nature réactionnelle, il faut en étudier les causes et les conséquences individuelles possibles.

Le S.E.I. comporte 58 items, décrivant des sentiments, des opinions ou des réactions d'ordre individuel, auxquels le sujet doit répondre lui-même en cochant une case : « Me ressemble » ou « Ne me ressemble pas ». Il permet l'obtention de scores aux sous-échelles « Echelle générale », « Echelle sociale », « Echelle familiale », « Echelle professionnelle », « Echelle de mensonge » (qui permet l'évaluation d'une attitude de réponses défensives à l'égard du test, ou, au contraire, d'une trop grande désirabilité sociale), et une note Totale. Plus le score est élevé, plus l'estime de soi est importante.

- LARS : Lille Apathy Rating Scale ; Echelle d'apathie de Lille (Sockeel *et al.*, 2006). Cette échelle se présente sous forme d'un ensemble de 33 questions réparties en 9 rubriques correspondant aux différentes manifestations cliniques de l'apathie. Les questions se présentent sous la forme d'un entretien standardisé. Les scores s'étendent de -36 (non apathique) à +36 (apathie sévère). La LARS a été construite sur la base théorique de l'échelle d'évaluation de l'apathie de Marin (AES, 1991), mais plusieurs modifications pratiques y ont été apportées : principalement, une plus grande standardisation dans les procédures d'administration et de cotation ; de plus, chacune des 9 dimensions a un poids identique sur le score final, permettant d'analyser les résultats sous la forme de profils du sujet. Enfin, l'apathie est le plus souvent définie par des trois composantes distinctes : comportementale, cognitive et émotionnelle. La structure factorielle de la LARS est ainsi faite qu'elle permet d'obtenir quatre dimensions distinctes de l'apathie, qui se superposent aux trois composantes suscitées, plus une dimension nouvelle. Il s'agit de la « Curiosité intellectuelle » (composée des items « absence de centres d'intérêt », « intérêt pour la nouveauté », « motivation » et « vie sociale »), de « l'Implication émotionnelle » (« intensité des émotions » et « inquiétude »), « Activités et prise d'initiative » (« activités de la vie quotidienne » et « prise d'initiative ») et de la « Capacité d'autocritique ».

Cette échelle est relativement capable de distinguer l'apathie de la dépression (évaluée grâce à la MADRS par les auteurs), dans le sens où, sur un groupe de sujets atteints de maladie de Parkinson, 23,3% des sujets étaient évalués comme présentant une apathie sans dépression ; et 5,6% des sujets présentaient une dépression sans apathie. Dix-neuf pourcent des sujets présentaient à la fois une dépression et une apathie. La plupart des études sur l'apathie (Marin *et al.*, 1994 ; Levy *et al.*, 1998 ; Pluck & Brown, 2002) ont montré une certaine corrélation entre dépression et apathie à l'intérieur des groupes, mais aussi que les scores absolus varient considérablement et de manière indépendante entre les groupes : un sujet très déprimé aura sûrement une symptomatologie apathique importante, mais des sujets apathiques peuvent ne pas être déprimés et inversement. En analysant finement les items de la MADRS et de la LARS, Sockeel *et al.* (2006) observent une très forte corrélation entre la sous-échelle « apathie dysphorique » de la MADRS et la dimension « curiosité intellectuelle » de la LARS. Pour ces auteurs, il est d'autant plus intéressant d'évaluer les sujets par ces deux échelles, et de comparer leurs résultats.

- W.C.C. : Ways of Coping Checklist (Lazarus et Folkman, 1984). Cette échelle est utilisée pour évaluer les stratégies de coping. Plusieurs versions françaises existent, l'une comportant 42 items (WCC-R : Vitaliano *et al.*, 1985), une autre de 29 items (Paulhan *et al.*, 1994) et enfin, celle de 27 items (Cousson *et al.*, 1996) que nous utilisons pour notre étude. Il s'agit de l'échelle finale après analyse factorielle menée sur les réponses 468 adultes français (247 femmes, 221 hommes de 27 ans en moyenne) aux 42 items de la WCC originale. Trois facteurs ont pu être isolés, qui représentent trois dimensions différentes de coping : 1- le coping centré sur le problème, représentant 13,7% de la Variance Totale (VT) ; la moyenne (M) est de 27,30 avec un Ecart Type (ET) de 5.79, pour une consistance interne de 0,79 (alfa de Cronbach) ; 2- le coping centré sur l'émotion, représentant 10,9% de la VT, M= 21, ET= 5.59, avec une consistance interne de 0,72 (alfa de Cronbach) ; 3- le coping centré sur la recherche de soutien social, représentant 10,7% de la VT, M= 20,33 et ET=4,89, avec une consistance interne de 0,73 (alfa de Cronbach).

Nous avons adapté le mode de passation. Il était indiqué ceci aux sujets : « Face aux difficultés liées à votre dystrophie myotonique de Steinert (ou myopathie Facio-scapulo-humérale), vos actions et réactions sont multiples. Indiquez pour chacune des stratégies suivantes, si vous l'avez utilisée au cours de ces deux dernières semaines pour faire face aux problèmes liés à la maladie ». Chaque réponse est cotée selon une échelle de Likert : 1 « non », 2 « plutôt non », 3 « plutôt oui » et 4 « oui ». Les scores d'échelle sont obtenus en

faisant la somme des scores d'items correspondant à chaque dimension (à l'exception de l'item 15 qui est coté inversement).

- WHOQOL-26 : appelée également WHOQOL-BREF. Il s'agit de la version courte de la WHOQOL-100, échelle de qualité de vie générique, commanditée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Elle fut construite grâce à la collaboration de 15 pays, dans un souci de validation « transculturelle », donc dans une optique « d'universalité ». Bien que de nombreux outils d'évaluations de la QDV se développent dans les années 80, l'OMS les juge trop spécifiques. Ainsi, le deuxième objectif des instruments WHOQOL est une évaluation de la QDV *per se*.

En ce qui nous concerne, l'avantage principal de cet outil est que sa version française fut validée auprès d'un échantillon de patients souffrant de pathologies neuromusculaires (2102 personnes). En 2006 (Boyer *et al.*), deux échelles génériques d'évaluation de la QDV liée à la santé ont été validés sur un échantillon de patients atteints de MNM. Néanmoins nous avons maintenu notre choix sur le WHOQOL-26 qui représente pour certains auteurs « l'instrument le plus intéressant actuellement, car il est sensible, fidèle, homogène, économique et que de nombreuses normes existent (dans différents pays et sur divers sous-groupes) » (Bruchon-Scheitzer, 2002). De plus, nous considérons que la manière dont sont proposés les items dans le WHOQOL-26 convient mieux aux sujets de la population générale, car ils sont moins centrés sur la santé que le SF-36 par exemple ; de plus, le WHOQOL-26 permet une estimation du degré de satisfaction sur les différents domaines évalués.

L'acceptabilité du questionnaire est bonne puisque le taux global de réponses manquantes est de 5% (dans sa version française à partir d'une population de malades neuromusculaires), ce qui est proche des taux classiques pour des enquêtes par voie postale (d'autant que le taux de réponses manquantes est principalement augmenté par un item, celui de la satisfaction par rapport aux relations sexuelles).

Il s'agit d'un auto-questionnaire rempli par le sujet (point de vue subjectif de la QDV) en fonction de son ressenti par rapport à son état au cours des quatre dernières semaines. Cette échelle permet d'obtenir des scores pour quatre domaines : physique, psychologique, relations sociales et environnement de la personne. La relation item-échelle est supérieure à 0,40 pour 67% des items. La consistance interne est assez bonne avec un alpha de Cronbach > 0,65.

- SAS-SR : Social Adjustment Scale-Self Report ; Questionnaire d'adaptation sociale. Ce questionnaire dérive de l'Echelle d'adaptation sociale de M. Weissman (Weissman *et al.*,

1974), dont il est une version par auto-évaluation (Weissman et al., 1978). Il est composé de 54 questions qui portent sur sept secteurs du fonctionnement social : travail, vie sociale et loisirs, famille, relations conjugales, relations avec les enfants, unité de la famille et situation matérielle. Même si c'est le sujet qui répond aux questions, les items sont répartis en deux catégories : comportement objectif d'une part, sentiments et degré de satisfaction d'autre part. Le comportement est subdivisé en : rendement, comportement interpersonnel et désaccords-conflits.

Tous les items comportent 5 degrés. Une case "8" est prévue pour le cas où l'item ne s'applique pas au sujet. Plus les scores sont élevés, moins l'adaptation est bonne. Nous avons utilisé deux types de notes : une note par secteur (somme des scores des items de ce secteur divisée par le nombre d'items) et un score global (somme des scores de tous les items divisé par le nombre d'items effectivement cotés). Les questions portent sur les deux dernières semaines.

Etant donné qu'aucune étude de validité n'a été effectuée au sein d'une population atteinte de MNM, nous n'utiliserons aucune note seuil. Nous comparerons donc les groupes statistiquement (différences significatives), et nous évaluerons les corrélations des différentes dimensions de l'adaptation sociale avec les autres dimensions évaluées dans l'étude.

Les qualités métrologiques de l'instrument américain sont bonnes. Les études de validité dans sa version française sont récentes, mais encourageantes.

L'intérêt de prendre en compte l'adaptation sociale comme variable dépendante dans des recherches en psychologie (notamment en psychiatrie) a été souligné dans l'article consacré à l'échelle d'adaptation.

Evaluations neuropsychologiques

- MMSE : Mini-Mental State Examination (Folstein *et al.*, 1975 ; pour la validation en langue française : Hoff, 1990) ou MMS en français (Mini Mental Score). Cet outil constitue un moyen de quantification clinique rapide de l'état cognitif, notamment dans les populations psycho-gériatriques. Il entre dans la catégorie des "évaluations ou des examens de l'état mental", qui ne constituent pas des tests à proprement parler, mais plutôt des passerelles entre une évaluation clinique pure et des tests cognitifs plus fins. Le MMSE explore l'orientation (dans le temps et l'espace), l'attention, la mémoire, la dénomination d'objets, la capacité à

exécuter une consigne verbale et écrite, à écrire spontanément une phrase, et à recopier une figure géométrique complexe de type Bender-Gestalt (praxie constructive).

Les qualités métrologiques de l'outil original ont été vérifiées par les auteurs lors de diverses études : consistance interne (coefficients de Cronbach de 0,82 à 0,84, chez des personnes âgées), la fidélité inter-juges et la fidélité test-retest.

La cotation est simple : 1 point est attribué à chaque réponse correcte. Les notes s'étendent donc de 0 à 30. Les auteurs fixaient un seuil à 23 : un score global de 23 ou moins chez un sujet ayant reçu au moins 8 années d'éducation indique un déficit cognitif. Cette note-seuil de 23 permet une sensibilité de détection de la démence variant de 63% à 100%, selon les études. Néanmoins, il faut noter qu' « il existe de nombreux faux positifs et faux négatifs en fixant le seuil à 24 quels que soient l'âge et le niveau socio-culturel. Il existe des patients (le plus souvent plutôt jeunes et de haut niveau socio-culturel) qui sont déments avec un MMS à 28 par exemple. Inversement, il existe des patients (le plus souvent plutôt âgés et de faible niveau socio-culturel) qui ne sont pas déments malgré un MMS à 20 par exemple. [...] L'âge et le niveau socio-culturel du patient doivent être pris en considération dans l'interprétation du résultat d'un examen neuropsychologique (accord professionnel) » (ANAES, "Recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer", 2000).

Les fonctions cognitives sont altérées si le score est inférieur à

- 19** pour les patients ayant bénéficié de **0 à 4** ans de scolarité ;
- 23** pour les patients ayant bénéficié de **5 à 8** ans de scolarité ;
- 27** pour les patients ayant bénéficié de **9 à 12** ans de scolarité ;
- 29** pour les patients ayant le **baccalauréat**.

Ainsi, le MMS peut être utile pour dépister un déficit cognitif et faire une évaluation de sa gravité. Néanmoins, il ne permet pas d'en diagnostiquer la cause : un score bas peut traduire aussi bien un état démentiel, confusionnel, pseudo-démentiel ou de dépression avec troubles cognitifs, anxieux, qu'un niveau éducationnel bas.

Même s'il est plutôt indiqué dans l'évaluation des populations âgées, le MMSE peut s'avérer utile dans l'analyse des fonctions cognitives de sujets atteints de maladies neurologiques, dont les déficits cognitifs peuvent apparaître chez des sujets jeunes. Dans la DM1, le MMSE est devenu un outil fréquemment utilisé dans les années 1995 (Antonini *et al.*, 2006 ; Modoni *et al.*, 2004 ; Meola *et al.*, 1999 ; Rubinzstein *et al.*, 1997 ; Bungener *et al.*, 1996b). Après de nombreux travaux focalisés sur l'évaluation du niveau intellectuel global (QI) dans les différentes formes de la maladie, les études neuropsychologiques suivantes ont cherché à définir un profil cognitif plus fin. Dans ces conditions, il demeure difficile (pour des raisons

de temps d'évaluation) d'associer un QI global et de nombreux tests spécifiques. C'est dans ce contexte que le MMSE a trouvé son utilité. C'est également dans cette perspective que nous avons opté pour cet outil.

- **BREF** : Batterie Rapide d'Evaluation Frontale (Dubois *et al.*, 2000). Comme son nom l'indique, il s'agit d'une batterie regroupant plusieurs subtests rapides permettant d'évaluer l'intégrité de six fonctions cognitives liées au lobe frontal : 1- élaboration conceptuelle (épreuve des similitudes), 2- flexibilité mentale (fluence verbale), 3- programmation (séquences motrices de Luria), 4- sensibilité à l'interférence (épreuve des consignes conflictuelles), 5- contrôle inhibiteur (épreuve de Go – No Go), 6- autonomie environnementale (comportement de préhension).

Les propriétés psychométriques de l'instrument sont bonnes : bonne consistance interne (coefficient de Cronbach à 0.78), fidélité inter-juges ($k = 0.87$) et validité concurrente optimales. La BREF présente également une bonne validité discriminante, permettant de différencier les sujets contrôles de patients avec une altération cognitive frontale ou sous-cortico-frontale. Dans l'étude validation de cet outil, les auteurs obtiennent une corrélation de la BREF avec, et le test du Wisconsin Card Sorting Test (qui évalue les capacités de conceptualisation et de flexibilité mentale), et la Mattis DRS (qui évalue les capacités d'initiation, de conceptualisation et d'attention). En revanche, la BREF n'est pas corrélée au MMSE ni à l'âge des sujets.

Nous avons choisi ce test simple et rapide d'évaluation des fonctions cognitives sous-tendues par les lobes frontaux, compte-tenu des altérations frontales spécifiques et de l'hypothèse d'une démence fronto-temporale dans la DM1, mises en lumière par la littérature.

NB : nous avons modifié la séquence motrice de Luria, pour éviter le phénomène de myotonie, dont peuvent souffrir les sujets atteints de DM1, lors de la contraction-décontraction. Notre séquence était celle-ci : 1) main ouverte, paume tournée vers le haut – 2) main ouverte, paume tournée vers le sol – 3) main ouverte, paume perpendiculaire au sol.

- **STROOP** : L'effet Stroop fut rapporté par John Ridley Stroop lors d'une publication parue dans le "Journal of Experimental Psychology" en 1935.

Il s'agit d'une épreuve constituée de trois séquences. Dans la première (Lecture), le patient doit lire (à haute voix) des noms de couleurs le plus rapidement possible. Dans la seconde séquence (Dénomination), il doit nommer la couleur de l'encre avec laquelle des carrés sont imprimés, le plus vite possible. Enfin, dans le dernier subtest (Interférence), le patient doit

dénommer la couleur de l'encre avec laquelle le nom d'une autre couleur est écrit, sans se préoccuper du contenu sémantique. Le patient doit alors inhiber la tendance automatique à lire le mot écrit (d'autant plus difficile que celui-ci est aussi un nom de couleur). Nous avons utilisé la version « classique », c'est-à-dire que nous avons relevé le nombre d'items correctement verbalisés par le sujet, dans un temps de 45 secondes par planche. Il existe, en effet, de nombreuses autres versions ; notamment la version GREFEX, dans laquelle le score brut correspond au nombre de secondes nécessaires au sujet pour traiter une planche de 50 items. Nous pensons que cette version, chez des sujets en difficulté, peut devenir très "coûteuse". Il faut parfois plusieurs minutes pour traiter entièrement une planche, notamment dans la tâche Interférence. Ainsi, à notre avis, la fatigabilité cognitive s'ajoute aux difficultés d'inhibition ; le score n'est alors plus représentatif de la difficulté d'inhibition pure.

Le test de Stroop nous informe, entre autre, sur la qualité des processus cognitifs automatiques, et particulièrement ici, de la lecture : l'effet Stroop concernant la lecture n'existe pas chez les enfants venant d'apprendre à lire, où chez les analphabètes, par exemple. C'est parce que nous savons bien lire, et que nous avons "l'habitude" de lire (automatisation du processus de lecture), que cette lecture empêche de dénommer correctement les couleurs. L'effet Stroop révèle donc un comportement normal. Une absence d'effet Stroop (c'est-à-dire aucun ralentissement de la dénomination des couleurs en tâche Interférence) indique que les processus de lecture ne sont pas suffisamment développés. Un effet Stroop trop fort (c'est-à-dire une chute très importante du nombre de dénominations de couleurs dans la tâche Interférence, par rapport au nombre d'items correctement lus dans la tâche Lecture) est également signe d'un problème : en tant normal, nous dénommons difficilement les couleurs de mots de couleurs si elles ne se correspondent pas. Mais nous tentons d'inhiber inconsciemment les processus de lecture afin de réussir à dénommer correctement. Un effet Stroop trop fort signe alors un défaut de cette capacité d'inhibition.

Il s'agit d'un test classique, permettant d'inférer, sur la base de ses résultats, certains déficits cognitifs en lien avec des dysfonctionnements cérébraux assez fins. Par exemple, ce test est jugé excellent dans le diagnostic de dyslexie pure (score très bas au subtest Lecture, et résultats normaux dans les autres subtests) chez l'adulte comme chez l'enfant; ainsi que d'atteintes pré-frontales (notamment dans la détection d'atrophies pré-frontales précoces) lors de scores normaux en tâches de Lecture et de Dénomination, mais avec des scores très bas à la tâche d'Interférence. Néanmoins, il convient d'être prudent dans l'utilisation de ce test, qui ne se suffit en aucun cas pour poser un diagnostic, quel qu'il soit. Le Stroop s'utilise, au sein

d'une batterie neuropsychologique plus complète, et permet alors de compléter l'analyse clinique d'un sujet, ou d'un groupe de sujets.

De plus, ce test, pris dans sa globalité fournit un indice sur la vitesse de traitement de l'information, dans un contexte visuo-verbal, avec contrôle attentionnel plus ou moins soutenu, selon les conditions de la tâche.

Comme nous l'avons remarqué précédemment (voir partie II.2.1.2.), le test de Stroop a été largement utilisé dans l'étude du profil cognitif des sujets adultes atteints de DM1 ; pour cette raison, nous avons choisi de l'inclure dans nos évaluations.

- Trail Making Test (TMT) : le TMT est une épreuve classique évaluant les capacités de flexibilité mentale (issue de l' « Army Individual Test Battery », 1944).

Il se compose de deux parties successives : dans la partie A du test, le sujet doit relier au crayon 25 nombres par ordre croissant, les nombres étant disséminés aléatoirement sur une page. Dans la partie B, le sujet doit relier alternativement un nombre à une lettre de manière croissante (1-A-2-B-3-C-4-D...). On demande au sujet d'aller le plus vite possible sans lever le crayon. La partie A du test, appelée "tâche simple", sert de base de référence. C'est la partie B de l'épreuve qui requiert des capacités de flexibilité mentale, donc une activation du cortex pré-frontale. La comparaison des scores entre les tâches A et B permet d'évaluer l'intégrité de cette fonction exécutive.

Ce test implique également des capacités visuo-motrices (recherche visuelle), de vigilance et d'attention concentrée. Il n'est d'ailleurs pas toujours très clair si les résultats sont imputables aux difficultés à repérer les items dans l'espace, à la capacité motrice et graphique permettant de relier les nombres, ou à un ralentissement de traitement plus général. En ce qui nous concerne, la comparaison entre les groupes devra être nuancée par le risque de ralentissement moteur imputable au handicap des membres supérieurs (même si nous avons exclu les sujets présentant de trop grandes difficultés motrices pour la réalisation des tests). Néanmoins, grâce à la normalisation des résultats, le déficit de flexibilité mentale dans les groupes DM1 et FSH, si déficit il y a, apparaîtra dans la différence entre la tâche A et la tâche B, puisque les deux impliquent les mêmes niveaux de capacité visuo-motrices.

Enfin, ce test est sensible pour discriminer les sujets sains des sujets avec des lésions cérébrales (Reitan, 1955, 1958 & 1959), bien que sa capacité à fournir des hypothèses sur la latéralisation ou la localisation de ces lésions soit sujette à caution.

- Mémoire des chiffres : ce test est également appelé test de l'empan mnésique (*digit span* en anglais), car il permet de définir l'empan endroit et l'empan envers des sujets. L'empan mnésique détermine la quantité limitée d'unités d'information pouvant être retenues en mémoire à court terme, pour une période restreinte de moins d'une minute.

Il s'agit d'une épreuve de répétition de chiffres endroit et envers, permettant d'explorer les ressources attentionnelles du sujet.

Cet outil est un subtest de la WAIS-R (échelle d'évaluation de l'intelligence adulte de Wechsler).

La capacité de répéter des chiffres dans l'ordre de leur présentation orale (à l'endroit) est considérée comme une mesure de concentration. La capacité moyenne de rappel d'un adulte est de 7 chiffres, plus ou moins 2 (Spitz, 1972). Les performances à cette tâche ont tendance à rester stables au cours du temps lorsque le fonctionnement du sujet est normal. Par contre, la mémoire de chiffre à l'envers apparaît plus sensible au vieillissement et aux atteintes cérébrales.

On peut considérer que le test de mémoire des chiffres à l'envers implique le fonctionnement de la mémoire de travail, c'est-à-dire un processus actif, d'attention contrôlée, sous-tendu par le lobe pré-frontal.

Les résultats des sujets seront normés selon l'âge des sujets. En plus du score total, nous analyserons les scores de rappel endroit et envers séparément, ainsi que la différence entre ces deux empan. Des performances très dissociées constituent de bons indices de déficits de l'attention.

- Test d'attention concentrée d2 : le test du d2 évalue la capacité à discriminer des détails dans un temps restreint avec une mobilisation de la concentration (Brickenkamp, 1981). Le d2 permet de contrôler l'attention visuelle soutenue et la capacité de concentration.

Le test est composé de 14 lignes avec 47 items chacune. La cible est la lettre « d » avec traits (") pouvant être situé aussi bien au-dessus, en-dessous, ou séparés, un en-dessous et un au-dessus de la lettre. Les sujets doivent repérer et barrer ces cibles, qui sont mélangées à des items « distracteurs » sur chaque ligne (« p » et « d » entourés de trait sous ou surnuméraires). Les sujets ont 20 secondes par ligne pour traiter le maximum de caractères possibles, en faisant le moins d'erreurs possible. Les erreurs peuvent être *d'omission* (oublie d'un caractère déterminant) ou de *confusion* (le sujet coche un caractère non déterminant).

Grâce à un support visuel, le d2 révèle une aptitude à la concentration axée sur une stimulation visuelle externe. Sa réussite nécessite une coordination individuelle de fonctions

de stimulation et de contrôle qui se manifestent sous la forme de trois composantes du comportement :

> **Le rythme et/ou la quantité :**

Le volume d'information traité dans une unité de temps donnée (stimulation).

> **La qualité positive :**

Le soin et la précision de la prestation réalisée qui est déterminée inversement au taux d'erreurs (contrôle).

> **Le déroulement temporel de l'action :**

Il permet de tirer des conclusions sur les spécificités du comportement au travail, telles que l'excitation initiale, la constance ou l'instabilité et la fatigue.

L'aptitude à la concentration résulte donc de la coordination individuelle de ces composantes de comportement.

NB : le traitement des résultats du test d2 offre un panel très large d'exploitation. Nous avons opté pour l'exploitation des indices suivants :

- **GZ** : L'*Indice de Performance Quantitative* correspond au nombre total de caractères traités, indépendamment du fait qu'il s'agisse de caractères déterminants ou non (notes brutes transformées en Rang Percentile, selon la tranche d'âge du sujet).
- **F%** : Le pourcentage d'erreurs, défini comme *Indice de Performance Qualitative*, comptabilise le nombre d'erreurs à l'intérieur de la partie de test réalisée. Plus ce score est faible, meilleurs sont la qualité, la précision et le soin apportés à la réalisation du test.
- **F2** : nombre brut de *confusions*, c'est-à-dire les caractères non déterminants (qu'il ne faut pas cocher) cochés par erreur. Nous pouvons les considérer comme un indice de déficit en inhibition psychomotrice.
- **KL** : L'*indice de Performance de Concentration* correspond au nombre de bonnes réponses obtenues auquel on retire les réactions manquées (F2), pour ne pas avantager le sujet qui cocherait au hasard tous les caractères.

De plus, nous avons créé un système pour évaluer la fatigabilité :

- **GZ Fatigue (1)** : nombre brut de caractères traités de la ligne 3 à la ligne 6. Correspond à la quantité d'items traités en début de test (excitation initiale). Nous avons volontairement omis les 2 premières lignes de test, qui sont traitées avec un rythme particulier par les sujets, attribuable à la prise de connaissance des caractères et l'intériorisation des 20 secondes imparties.

- **GZ Fatigue (2)** : nombre brut de caractères traités de la ligne 11 à la ligne 14. Correspond à la quantité d'items traités en fin de test. La soustraction GZ Fat. (1) – GZ Fat. (2) nous donne un indice de fatigabilité quantitative de traitement.

- **F Fatigue (1)** : nombre brut d'erreurs (omissions et confusions) de la ligne 3 à 6.

- **F Fatigue (2)** : nombre brut d'erreurs (omissions et confusions) de la ligne 11 à 14. La soustraction de ces deux scores nous donne un indice de fatigabilité qualitative de traitement.

Evaluations de la fatigue et de la somnolence

- **K.F.S.S.** : Krupp Fatigue Severity Scale, Krupp *et al.* (1989) : l'étude de Laberge *et al.* (2005), auprès de 27 patients atteints de DM1, a montré que cette échelle présentait une bonne consistance interne et une grande fiabilité dans cette population. Il s'agit aussi de l'une des échelles les plus connues et les plus utilisées dans la recherche sur la fatigue, toutes pathologies confondues, ce qui permet des comparaisons entre différents groupes d'affections. Contrairement à ce que son nom suggère, elle permet surtout d'évaluer l'impact de la fatigue sur différents domaines fonctionnels (physique, activités, social...). Elle connaît de bonnes propriétés psychométriques. Il s'agit d'un auto-questionnaire. Il est demandé aux sujets de donner leur degré sur neuf phrases évaluant les conséquences de la fatigue sur la vie quotidienne, sur une échelle de Likert en 7 points (de « Je ne suis pas du tout d'accord » à « Je suis tout-à-fait d'accord »).

Chaque item est donc noté de 1 à 7. La moyenne de tous les items est calculée ; un score de 4 ou plus indique que le sujet éprouve un degré de fatigue sévère. Il est demandé aux sujets de donner leur degré d'accord avec neuf phrases, en considérant leur état « ces derniers temps ».

- **EVA- Fatigue** : (VAS-F, *Visual Analogue Scale for fatigue*), Lee *et al.* (1991) : mesure simple et rapide de l'intensité de la fatigue et de l'énergie instantanées.

Elle est composée de 18 paramètres : 13 mesurent l'intensité de la fatigue et 5 l'intensité de l'énergie, en déclinant des synonymes, des adjectifs plus ou moins forts, des ressentis de fatigue et d'énergie.

Les propriétés psychométriques sont bonnes ; mais il a été noté que celle-ci ne permettait pas de distinguer la fatigue de la somnolence (la Chappelle et Finlayson, 1998). De plus, il s'agit d'une déclinaison de synonymes dont la différence entre les termes est parfois difficile à appréhender par les patients. Cependant, très sensible au changement, elle permet une

évaluation de la fatigabilité avant et après une tâche, notamment cognitive. C'est pourquoi nous avons choisi cette échelle, comme indice de fatigabilité subjective (physique et mentale) entre le début et la fin des évaluations.

- MOS SF-36 énergie : cette échelle est une sous-échelle du MOS SF-36, qui n'est pas une échelle de fatigue ou d'énergie, mais un questionnaire de santé générale. Cependant, cette sous-échelle évalue la dimension énergie, par 4 items : 2 items fatigue, 2 items énergie. Dans certaines études ou certains traitements, il peut être intéressant de voir l'évolution de ce domaine au sein d'autres domaines de santé, comme les capacités physiques ou le bien-être psychologique. L'outil complet SF-36 ou MOS SF-36 est régulièrement utilisé dans la DM1 pour mesurer la qualité de vie liée à la santé.

- Echelle de somnolence d'Epworth : Johns, 1991. La somnolence excessive est définie comme une envie de dormir qui apparaît dans une situation alors qu'un individu s'attendrait à être éveillé et alerte ou bien la propension plus ou moins irrésistible à s'endormir si l'on n'est pas stimulé. Cette sensation est différente de la fatigue, dont le repos (et non le sommeil) est censé être suffisant pour récupérer ses ressources. Elle peut entraîner des difficultés d'apprentissage.

La probabilité de s'endormir est cotée, par le sujet, de 0 à 3 selon le risque d'assoupissement (0 = jamais d'assoupissement ; 3 = risque élevé d'assoupissement). Elle est évaluée pour huit situations différentes.

Il existe une grande variabilité entre les notes seuils proposées : en recherche, un score total ≥ 11 est proposé pour discriminer les sujets somnolents des non-somnolents ; en pratique clinique, un score total > 15 est utilisé pour identifier un « problème » de somnolence.

Cette échelle est connue pour être très bien corrélée avec les résultats des tests objectifs d'évaluation des troubles du sommeil (latence d'endormissement, index de troubles respiratoires).

III.4. L'analyse statistique

Nous avons effectué l'analyse statistique à l'aide du logiciel statistique STATISTICA 6.1 (StatSoft, Inc.). Nous avons été aidés et supervisés par le Docteur C. Payan, méthodologiste de l'Institut de Myologie (Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris).

En raison d'effectifs relativement restreints, les comparaisons intergroupes ont été évaluées par le test U de Mann-Whitney.

Les études de corrélations entre les différents facteurs ont été évaluées par le test non paramétrique de coefficients de corrélations de rangs de Spearman (R de Spearman).

Les comparaisons intra-groupes ont été effectuées par le test T de Student.

Enfin, pour déterminer les facteurs ayant le plus d'impact sur un domaine donné, nous avons utilisé régression multiple, avec une méthode de pas-à-pas ascendante.

IV. RESULTATS

IV.1. Les plaintes principales spontanées des sujets

Dès le début de l'entretien, nous avons demandé aux sujets des groupes DM1 et FSH d'évoquer spontanément leur plainte principale, en répondant à cette question : « En ce moment, qu'est-ce qui, par rapport à votre maladie, vous gêne le plus au quotidien » ? Les réponses sont présentées sous forme de nombre d'occurrence dans les Tableaux IV.1 et IV.2 ; et sous forme de pourcentage d'occurrence dans les Graphiques IV.1 et IV.2. NB : nous avons insisté auprès des sujets pour qu'ils évoquent la plainte principale, mais pour certains cela est trop difficile. Nous avons alors accepté deux réponses maximum, quand les personnes ne pouvaient vraiment pas les départager. C'est pourquoi, pour 41 sujets DM1 nous obtenons 49 réponses ; et pour 19 sujets FSH, 20 réponses.

Tableau IV.1.: Les plaintes principales spontanées des patients DM1 (n=41)

- Fatigue:	11
- Douleurs:	8
- Myotonie:	8
mains:	4
mâchoire:	4
- Limite fonctionnelle:	7
- Somnolence:	5
- Faiblesse musculaire:	3
- Cognitif:	2
- Voix nasonnée:	1
- Diarrhée :	1
- Brûlure digestion :	1
- Manque de Motivation :	1
- Angoisse :	1

A noter :

- la terminologie « limite fonctionnelle » regroupe les troubles ou les limites à la marche, les troubles de l'équilibre, les chutes et les troubles locomoteurs.
- lorsque le patient évoque spontanément les termes de fatigue ou de somnolence, nous lui posons quelques questions afin de préciser s'il s'agit bien de l'un ou de l'autre.
- la terminologie « cognitif » recouvre deux plaintes : l'une de fatigabilité mentale à la concentration, l'autre de troubles de mémoire et de manque de mots.
- pour ce qui est de la plainte d'angoisse, il s'agit d'une angoisse liée au cœur que la patiente évoque comme une « peur omniprésente de la mort subite ».

Graphique IV.1. : Plaintes principales liées à la DM1

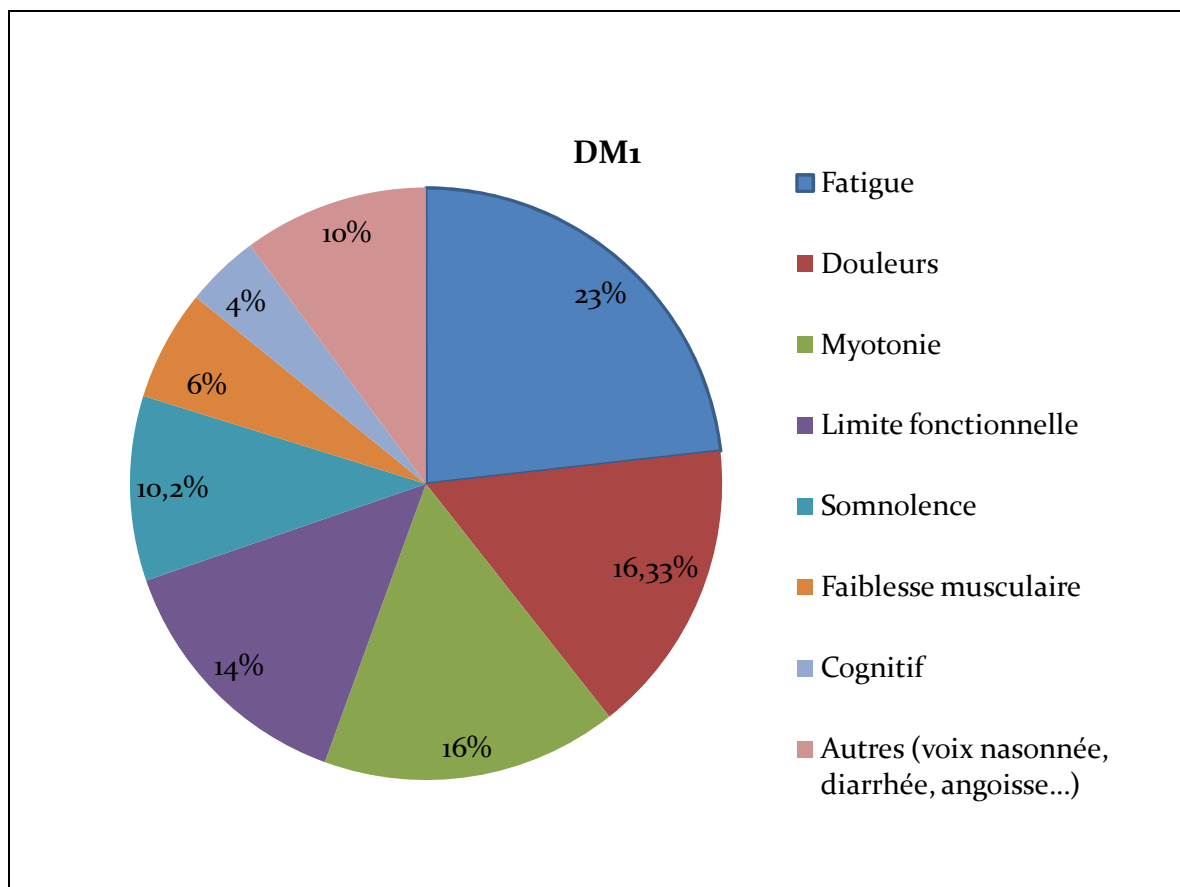


Tableau IV.2. : Plaintes principales spontanées des patients FSH (n=19)

- Limite fonctionnelle:	11
- Fatigue:	4
- Douleurs:	2
- Cognitive:	1
- Isolement:	1
- Faiblesse musculaire:	1

A noter :

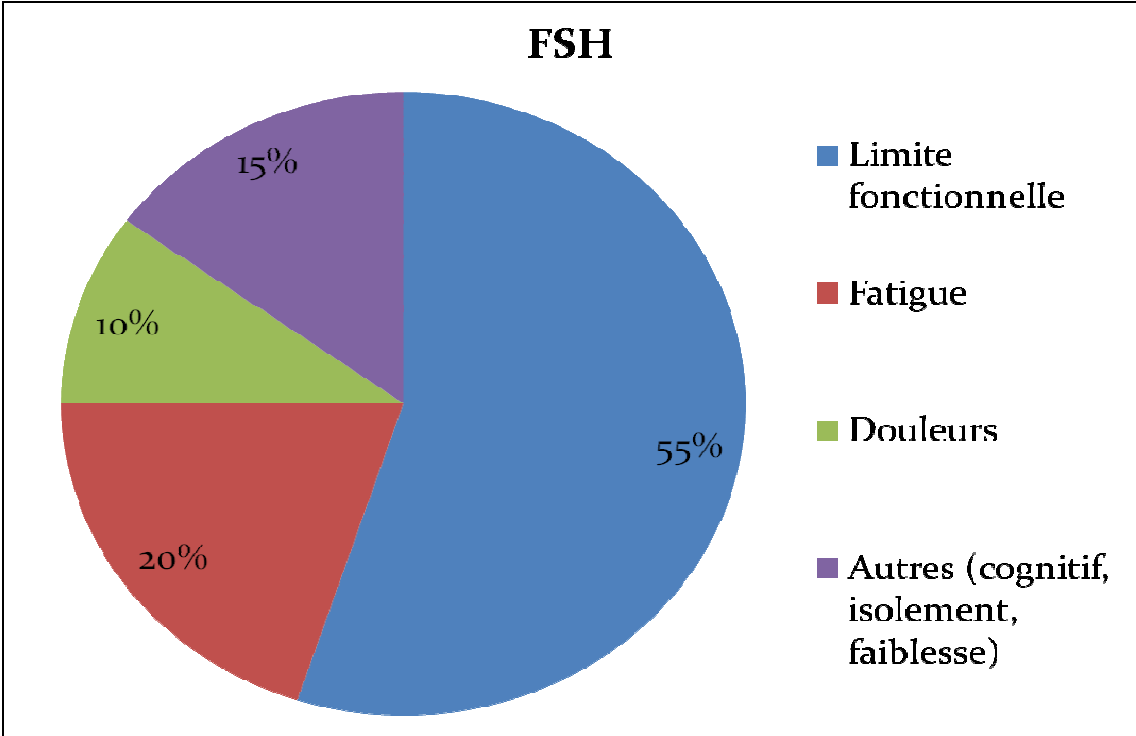
- la terminologie « Limite fonctionnelle » regroupe le handicap des membres inférieurs dont les difficultés à la marche (6 sujets) ; le handicap des membres supérieurs (2 sujets) ; un handicap fonctionnel général (1 sujet) ; et les conséquences du handicap fonctionnel, telles que « ne plus pouvoir travailler » (1 sujet) et « demandes constantes à ma femme pour faire à ma place » (1 sujet).

- les douleurs sont lombaires (1 sujet) ou diffuses (1 sujet)

- les plaintes cognitives sont des difficultés de mémoire et d'organisation (1 sujet)

- la faiblesse musculaire se situe au niveau des membres supérieurs (1 sujet).

Graphique IV.2. : Plaintes principales liées à la FSH



IV.2. Relations entre la maladie et la dépression et l'anxiété

IV.2.1. Valeurs descriptives de la dépression et de l'anxiété

Tableau IV.3. : Résultats aux évaluations de la dépression, l'anxiété, l'estime de soi et les stratégies de coping pour les trois groupes

Tests	DM1	FSH	Contrôles
MINI A1			
Présence trouble thymique			
n=	13	4	0
% de sujets	31,7	21,05	0
MINI A2			
Présence perte intérêt & anhédonie			
n=	10	3	1
% de sujets	24,4	15,79	5
MINI A4			
Présence épisode dépressif majeur			
n=	9	1	0
% de sujets	21,95	5,26	0
MADRS			
Moyenne	10,15†	7,0	6,1
Ecart-type	8,51	7,45	6,24
EHD Dyc.			
Moyenne	14,11	13,9	12,1
Ecart-type	5,26	6,23	3,92
EHD Emouss.			
Moyenne	6,89	5,8	5,7
Ecart-type	2,68	2,19	1,18
STAI Y-A (état)			
Moyenne	50,06	44,8	45,4
Ecart-type	14,13	11,03	8,98
STAI Y-B (trait)			
Moyenne	53,29	48,7	47,1
Ecart-type	12,59	12,90	10,92
SEI			
Moyenne	30,71†	34,6	37,3
Ecart-type	9,59	9,00	5,93
WCC Problème			
Moyenne	2,33	2,6	/
Ecart-type	0,56	0,60	/
WCC Emotion			
Moyenne	2,40	2,0	/
Ecart-type	0,72	0,68	/
WCC Social			
Moyenne	2,64	2,5	/
Ecart-type	0,43	0,87	/

† Différence significative entre Groupe DM1 et Groupe contrôle ($p < 0,05$).

- Sur le trouble thymique avec humeur triste ou dépressive (MINI A1) :

Dans le groupe DM1, 13 sujets remplissent les critères d'un trouble thymique, ce qui correspond à 31,7% du groupe.

Dans le groupe FSH, 4 sujets présentent un trouble thymique (21,05%).

Dans le groupe contrôle, aucun sujet ne présente un trouble thymique.

- Sur la réduction marquée de l'intérêt et/ou l'anhédonie (MINI A2) :

Dans le groupe DM1, 10 sujets remplissent les critères (24,4%).

Dans le groupe FSH, 3 sujets remplissent les critères (15,79%).

Dans le groupe contrôle, 1 sujet correspond aux critères (5%).

- Sur le diagnostic d'Episode dépressif majeur (MINI A4) :

Dans le groupe DM1, 9 sujets remplissent les critères d'un Episode Dépressif Majeur (EDM), ce qui correspond à 21,95% de l'effectif du groupe.

Dans le groupe FSH, 1 sujet présente un EDM, ce qui correspond à 5,26% de l'effectif.

Dans le groupe, aucun sujet ne présente un EDM.

- Sur l'évaluation dimensionnelle de la dépression (MADRS) :

Pour le groupe DM1, la moyenne est de 10,15. 11 sujets sont déprimés (note ≥ 15) ; ce qui correspond à 26,8% de l'échantillon. Les sujets DM1 ont une dépression modérée ; que l'on choisisse le seuil de 31 ou de 35 pour une dépression sévère, 1 seul sujet est au-dessus, avec une note de 36.

Pour le groupe FSH, la moyenne est de 7. Dans ce groupe, 3 sujets sont déprimés (note ≥ 15) ; ce qui correspond à 15,8% de l'échantillon. Ces 3 sujets déprimés ont une dépression modérée (les notes sont : 22 ; 22 ; 24).

Pour le groupe contrôle, la moyenne est de 6,1. Dans ce groupe, 1 sujet est déprimé (note ≥ 15). Ce sujet présente une dépression modérée (note de 26).

A l'échelle d'évaluation de la dépression MADRS, les sujets DM1 sont significativement plus déprimés que les sujets contrôles ($p < 0,05$). Les sujets FSH ne sont pas significativement plus déprimés que les sujets contrôles. Il n'y a pas de différence significative entre les sujets du groupe DM1 et les sujets du groupe FSH.

Conclusion intermédiaire : il y a entre 22 et 27% de sujets DM1 déprimés, selon les outils utilisés. Ces sujets présentent de réels Episodes Dépressifs Majeurs. En termes de pourcentages, il y a quatre fois plus de sujets DM1 présentant un EDM que de sujets FSH.

Mais l'évaluation dimensionnelle permet d'observer que ces EDM sont d'intensité modérée. En termes d'intensité toujours, si les sujets DM1 sont plus déprimés que les sujets contrôles, ils ne sont pas plus déprimés que les sujets FSH.

- Sur les valences émotionnelles de l'humeur dépressive (EHD) :

Pour le groupe DM1, le sous-score moyen du facteur « perte de contrôle » est égal à 14,11 ; le sous-score moyen du facteur « émoussement affectif » est égal à 6,89.

Pour le groupe FSH, le sous-score moyen du facteur « perte de contrôle » est égal à 13,9 ; le sous-score moyen du facteur « émoussement affectif » est égal à 5,8.

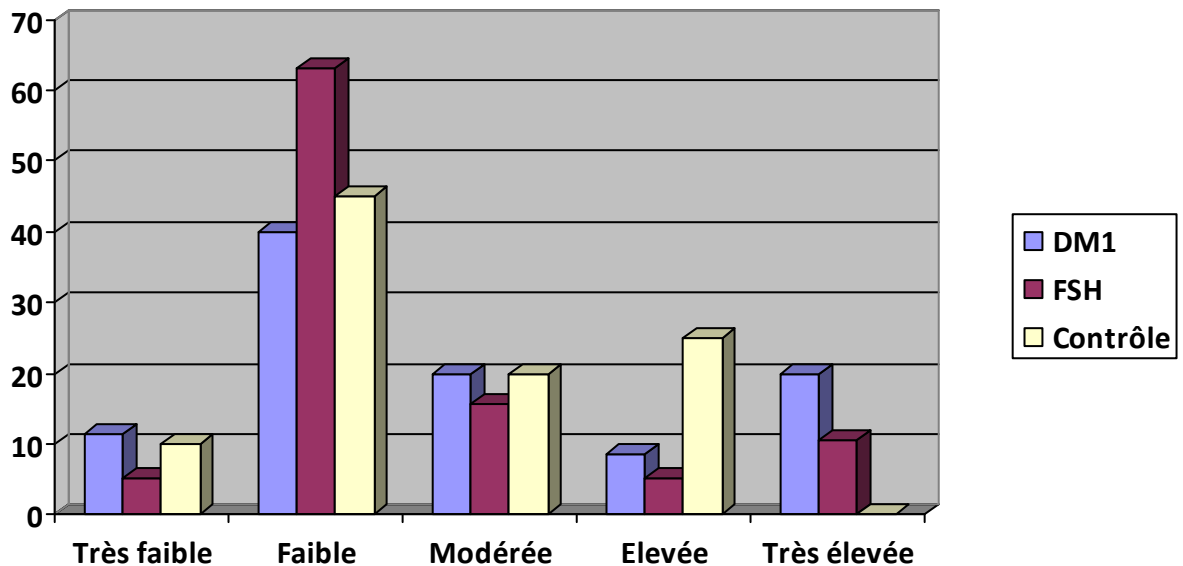
Pour le groupe contrôle, le sous-score moyen du facteur « perte de contrôle » est égal à 12,1 ; le sous-score moyen du facteur « émoussement affectif » est égal à 5,7.

Il n'y a aucune différence significative entre les groupes, ni pour le facteur « perte de contrôle », ni pour le facteur « émoussement affectif ».

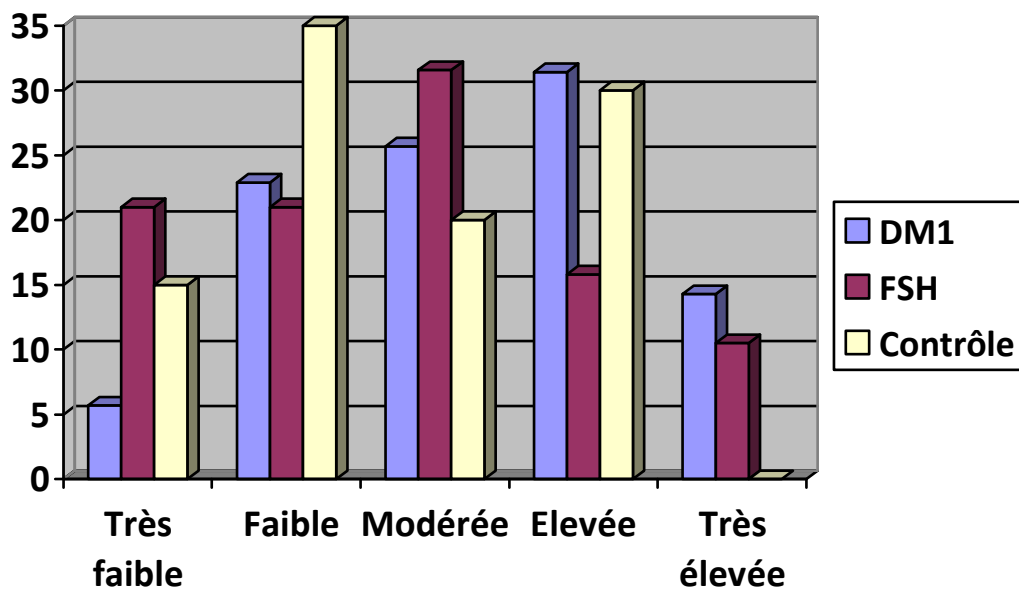
Conclusion intermédiaire : les sujets DM1 présentent des scores légèrement supérieurs à ceux des groupes FSH et contrôle, en ce qui concerne les deux facteurs émotionnels de l'humeur dépressive. Leurs scores moyens sont similaires à ceux obtenus par les sujets atteints de sclérose en plaques, lors de la validation de cet outil (14,39 et 6,42). Néanmoins, ces scores n'atteignent pas les seuils de significativité par rapport aux deux autres groupes de notre étude.

- Sur les évaluations de l'anxiété (STAI Y Etat – Trait) :

Graphique IV.3. : Niveaux d'anxiété-état par groupe (en pourcentage)



Graphique IV.4. : Niveaux d'anxiété-trait par groupes (en pourcentage)



Pour le **groupe DM1**, la moyenne d'anxiété-état est égale à 50,06 ; ce qui correspond à une valeur d'anxiété modérée. D'un point de vue dimensionnel, les notes d'anxiété-état s'échelonnent ainsi : 4 sujets ont une anxiété très faible (11,4% des 35 sujets évalués) ; 14

sujets ont une anxiété faible (40%) ; 7 sujets ont une anxiété modérée (20%) ; 3 présentent une anxiété élevée (8,6%) ; enfin, 7 sujets présentent une anxiété très élevée (20%).

Pour le groupe DM1, la moyenne d'anxiété-trait est égale à 53,29 ; ce qui correspond à une valeur d'anxiété modérée. D'un point de vue dimensionnel, les notes d'anxiété-trait s'échelonnent ainsi : 2 sujets ont une anxiété très faible (5,7% des 35 sujets évalués) ; 8 sujets ont une anxiété faible (22,9%) ; 9 sujets ont une anxiété modérée (25,7%) ; 11 présentent une anxiété élevée (31,4%) ; enfin, 5 sujets présentent une anxiété très élevée (14,3%).

Pour le **groupe FSH**, la moyenne d'anxiété-état est égale à 44,8 ; ce qui correspond à une valeur d'anxiété faible. D'un point de vue dimensionnel, les notes d'anxiété-état s'échelonnent ainsi : 1 sujet présente une anxiété très faible (5,3% des 19 sujets évalués) ; 12 sujets ont une anxiété faible (63,2%) ; 3 sujets ont une anxiété modérée (15,8%) ; 1 présente une anxiété élevée (5,3%) ; enfin, 2 sujets présentent une anxiété très élevée (10,5%).

Pour le groupe FSH, la moyenne d'anxiété-trait est égale à 48,7 ; ce qui correspond à une valeur d'anxiété modérée. D'un point de vue dimensionnel, les notes d'anxiété-trait s'échelonnent ainsi : 4 sujets ont une anxiété très faible (21% des 19 sujets évalués) ; 4 sujets ont une anxiété faible (21%) ; 6 sujets ont une anxiété modérée (31,6%) ; 3 présentent une anxiété élevée (15,8%) ; enfin, 2 sujets présentent une anxiété très élevée (10,5%).

Pour le **groupe contrôle**, la moyenne d'anxiété-état est égale à 45,4 ; ce qui correspond à une valeur d'anxiété faible. D'un point de vue dimensionnel, les notes d'anxiété-état s'échelonnent ainsi : 2 sujets présentent une anxiété très faible (10% des 20 sujets évalués) ; 9 sujets ont une anxiété faible (45%) ; 4 sujets ont une anxiété modérée (20%) ; 5 présentent une anxiété élevée (25%) ; enfin, aucun sujet ne présente d'anxiété très élevée.

Pour le groupe contrôle, la moyenne d'anxiété-trait est égale à 47,1 ; ce qui correspond à une valeur d'anxiété modérée. D'un point de vue dimensionnel, les notes d'anxiété-trait s'échelonnent ainsi : 3 sujets ont une anxiété très faible (15% des 20 sujets évalués) ; 7 sujets ont une anxiété faible (35%) ; 4 sujets ont une anxiété modérée (20%) ; 6 présentent une anxiété élevée (30%) ; enfin, aucun sujet ne présente d'anxiété très élevée.

Conclusion intermédiaire : il n'y a aucune différence significative entre les degrés d'anxiété des différents groupes. Néanmoins, le niveau moyen d'anxiété-état du groupe DM1 est modéré alors qu'il est faible pour les deux autres groupes. Le groupe contrôle est le seul n'ayant aucun sujet présentant une anxiété très élevée. Si l'on considère les niveaux

d'anxiété-trait « élevée » et « très élevée » (qui sont les niveaux « pathologiques » de l'anxiété), 45,7% des sujets DM1 sont concernés ; alors que pour les groupes FSH et contrôle, ces niveaux d'anxiété touchent respectivement 26,3% et 30% des sujets. Si l'on considère le niveau d'anxiété-état « très élevée », 20% des sujets DM1 sont concernés ; alors que pour les groupes FSH et contrôle, seulement 10,5% et 0% des sujets sont respectivement concernés. Ainsi, dans un contexte global d'anxiété similaire entre les groupes « patients » et le groupe contrôle, un plus grand nombre de sujets DM1 présentent des niveaux « élevés » à « très élevés » d'anxiété trait et état.

IV.2.3. Les relations entre les facteurs émotionnels et affectifs

Pour le groupe DM1 :

Tableau IV. 4. : Inter-corrélations entre les évaluations psychopathologiques pour le groupe DM1 – R de Spearman (N=41)

	EHD Dysc.	EHD Emouss.	MADRS	STAI Y-A (E)	STAI Y-B (T)
EHD Dysc.	1,00	0,24	0,57	0,41	0,73
EHD Emouss.	0,24	1,00	0,50	0,31	0,51
MADRS	0,57	0,50	1,00	0,54	0,75
STAI Y-A (E)	0,41	0,31	0,54	1,00	0,61
STAI Y-B (T)	0,73	0,51	0,75	0,61	1,00

En rouge, les corrélations significatives (p < 0,05)

Les scores d'intensité dépressive de la MADRS sont corrélés significativement avec les scores aux facteurs « émoussement affectif » (p < 0,01) et « perte de contrôle émotionnel » (p < 0,001) de l'EHD, ainsi qu'avec les scores d'anxiété-trait (p < 0,01) et état (p < 0,001).

De plus, les scores au facteur « émoussement affectif » de l'EHD sont significativement corrélés avec les scores d'anxiété-trait (p < 0,01). Les scores au facteur « perte de contrôle émotionnel » de l'EHD sont significativement corrélés avec les scores d'anxiété-trait (p < 0,001) et état (p < 0,05). Les scores d'anxiété-état sont significativement corrélés avec les scores d'anxiété-trait (p < 0,001).

Pour le groupe FSH :

Tableau IV. 5. : Inter-corrélations entre les évaluations psychopathologiques pour le groupe FSH – R de Spearman (N=19)

	EHD Dysc.	EHD Emouss.	MADRS	STAI Y-A (E)	STAI Y-B (T)
EHD Dysc.	1,00	0,32	0,76	0,39	0,85
EHD Emouss.	0,32	1,00	0,38	0,50	0,30
MADRS	0,76	0,38	1,00	0,36	0,68
STAI Y-A (E)	0,39	0,50	0,36	1,00	0,56
STAI Y-B (T)	0,85	0,30	0,68	0,56	1,00

En rouge, les corrélations significatives ($p < 0,05$)

Les scores d'anxiété-trait sont significativement corrélés aux scores d'anxiété-état ($p < 0,05$), de dépression ($p < 0,01$) et de « perte de contrôle émotionnel » de l'EHD ($p < 0,001$). De plus, l'anxiété-état est significativement corrélée au facteur « émoussement affectif » de l'EHD ($p < 0,05$). La dépression est significativement corrélée au facteur de « perte de contrôle émotionnel » de l'EHD ($p < 0,001$).

Pour le groupe contrôle :

Tableau IV. 6. : Inter-corrélations entre les évaluations psychopathologiques pour le groupe contrôle – R de Spearman (N=20)

	EHD Dysc.	EHD Emouss.	MADRS	STAI Y-A (E)	STAI Y-B (T)
EHD Dysc.	1,00	-0,08	0,51	0,46	0,57
EHD Emouss.	-0,08	1,00	0,21	0,43	0,43
MADRS	0,51	0,21	1,00	0,34	0,50
STAI Y-A (E)	0,46	0,43	0,34	1,00	0,74
STAI Y-B (T)	0,57	0,43	0,50	0,74	1,00

En rouge, les corrélations significatives ($p < 0,05$)

Les scores d'anxiété-trait sont significativement corrélés aux scores d'anxiété-état ($p < 0,001$), de dépression ($p < 0,05$) et de « perte de contrôle émotionnel » de l'EHD ($p < 0,01$). De plus, l'anxiété-état est significativement corrélée au facteur « perte de contrôle émotionnel » de l'EHD ($p < 0,05$). La dépression est significativement corrélée avec le facteur « perte de contrôle émotionnel » de l'EHD ($p < 0,05$).

IV.2.2. Les relations entre les stratégies de coping et les troubles affectifs

- Sur le nombre de stratégies de coping utilisées (WCC) :

Les notes présentées ci-dessous correspondent à la moyenne de chaque stratégie de coping, obtenues à partir du score brut divisé par le nombre d'items (chaque item étant coté de 1 à 4).

Les sujets du groupe DM1 ont utilisé en moyenne 2,33 stratégies de coping « centrées sur le problème » ; 2,40 stratégies « centrées sur les émotions » ; et 2,63 stratégies « centrées sur le soutien social ».

Les sujets du groupe FSH ont utilisé en moyenne 2,6 stratégies de coping « centrées sur le problème » ; 2,0 stratégies « centrées sur les émotions » ; et 2,5 stratégies « centrées sur le soutien social ».

Il n'y a aucune différence significative dans le nombre de stratégies de coping utilisées, entre les deux groupes de « myopathes ».

Nous avons effectué un test T de Student pour des échantillons appariés, afin de comparer les notes de chacune des stratégies.

Pour **le groupe DM1**, il n'y a pas de différence entre le nombre de stratégies « centrées sur le problème » et celles « centrées sur les émotions », ni entre les stratégies « centrées sur les émotions » et celles « centrées sur le soutien social ». En revanche, les DM1 ont significativement moins recours à des stratégies « centrées sur le problème », par rapport à celles « centrées sur le soutien social » ($p = 0,02$).

Pour **le groupe FSH**, les sujets ont significativement eu recours à moins de stratégies « centrées sur les émotions » que de stratégies « centrées sur le soutien social » ($p = 0,013$) et « centrées sur le problème » ($p = 0,016$). En revanche, il n'y a pas de différence significative entre les stratégies « centrées sur le problème » et celles « centrées sur le soutien social » ($p = 0,74$).

- Sur les corrélations entre stratégies de coping et troubles affectifs :

Pour le **groupe DM1** :

Tableau IV.7. : Corrélations entre les évaluations psychopathologiques et les stratégies de coping pour le groupe DM1 (N=33)

	R de Spearman	niv. P
WCC Problème & EHD Dysc.	-0,368	0,038
WCC Problème & EHD Emouss.	-0,089	0,630
WCC Problème & MADRS	-0,375	0,031
WCC Problème & STAI (E)	-0,348	0,051
WCC Problème & STAI (T)	-0,335	0,061
WCC Problème & SEI	0,355	0,046
WCC Emotion & EHD Dysc.	0,469	0,007
WCC Emotion & EHD Emouss.	0,306	0,089
WCC Emotion & MADRS	0,434	0,012
WCC Emotion & STAI (E)	0,198	0,277
WCC Emotion & STAI (T)	0,444	0,011
WCC Emotion & SEI	-0,288	0,110
WCC Social & EHD Dysc.	0,386	0,029
WCC Social & EHD Emouss.	-0,167	0,360
WCC Social & MADRS	-0,002	0,991
WCC Social & STAI (E)	-0,024	0,894
WCC Social & STAI (T)	0,163	0,373
WCC Social & SEI	-0,075	0,684

En rouge, les corrélations significatives ($p < 0,050$)

En bleu, les tendances à la significativité ($p < 0,051$)

Les scores de stratégies de coping « centrés sur le problème » sont négativement corrélés aux scores de dépression de la MADRS ($p < 0,05$) et de « perte de contrôle émotionnel » de l'EHD ($p < 0,05$) ; ils ont tendance à être négativement corrélés aux scores d'anxiété-état de la STAI ($p < 0,051$) ; enfin, ils sont positivement corrélés à des scores plus élevés d'estime de soi du SEI ($p < 0,05$).

Les scores de stratégies de coping « centrées sur l'émotion » sont significativement corrélés à l'augmentation des scores de dépression ($p < 0,05$), de « perte de contrôle émotionnel » ($p < 0,01$) et d'anxiété-trait ($p < 0,05$).

Les scores de stratégies de coping « centrées sur le soutien social » sont significativement corrélés à l'augmentation des scores de « perte de contrôle émotionnel » ($p < 0,01$).

- Pour confirmer le lien entre dépression et stratégies de coping « centrées sur les émotions », nous avons effectué un test T de Student entre les variables dépendantes « stratégies de coping » et la variable de classement « diagnostic d'épisode dépressif majeur » du MINI A4, pour le groupe DM1. Les deux sous-groupes étudiés sont donc :

- 1- sujets du groupe DM1 ne répondant pas aux critères d'épisode dépressif majeur (N =26);
- 2- sujets du groupe DM1 répondant aux critères d'EDM (N=7)³⁰.

Les résultats confirment les données précédentes, effectués à l'aide d'une échelle d'évaluation de la dépression (la MADRS). Les deux groupes sont significativement différents en ce qui concerne les stratégies de coping « centrées sur l'émotion » ($p = 0,03$) ; la moyenne ($M=2,26$) du groupe 1 (pas d'EDM) est significativement inférieure à la moyenne ($M=2,92$) du groupe 2 (diagnostic d'EDM). En revanche, il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne l'utilisation des autres types de coping.

Il semble intéressant de noter que la moyenne des stratégies de coping « centrées sur l'émotion » est la moyenne la plus importante du sous-groupe de sujets présentant un EDM, et la moyenne la plus faible du sous-groupe ne présentant pas d'EDM. On se souvient que, en ce qui concerne le groupe DM1 dans sa totalité, ce sont les stratégies de coping « centrés sur le soutien social » qui sont le plus utilisées, et les stratégies de coping « centrées sur le problème » qui sont le moins utilisées. Ainsi, le diagnostic d'épisode dépressif majeur recompose la distribution des styles de coping utilisés, notamment le coping « centré sur l'émotion ».

Pour le **groupe FSH** :

Nous observons une corrélation significative positive entre les stratégies de coping « centrées sur l'émotion » et le score de perte de contrôle émotionnel de l'EHD ($p < 0,01$).

Conclusion intermédiaire : dans la DM1, les stratégies de coping « centrées sur le problème » sont associées à une réduction des symptomatologies dépressives et anxieuses, et à une meilleure estime de soi. Mais ce coping est le moins utilisé, en moyenne, par les sujets DM1. Inversement, les stratégies de coping « centrées sur l'émotion » sont corrélées à une augmentation des symptomatologies dépressives et anxieuses. Enfin, les stratégies « centrées sur le soutien social » sont, en moyenne, les types de coping les plus utilisés par les sujets

³⁰ La perte d'effectif ($26+7=33 \neq 41$) est imputable à la perte d'information en ce qui concerne les stratégies de coping, et non en ce qui concerne le diagnostic d'EDM.

DM1. Mais ce coping est faiblement associé à la sphère affective, exception faite d'une augmentation de la « perte de contrôle émotionnel » de l'humeur dépressive.

IV.2.3. L'impact des troubles anxio-dépressifs sur l'estime de soi dans la DM1

Tableau IV.8. : Corrélations significatives entre l'estime de soi et les tests psychopathologiques (groupe DM1, N=41)

	R de Spearman	niv. P
SEI & EHD « perte contrôle »	-0,416	0,014
SEI & EHD « émoussement »	-0,333	0,054
SEI & MADRS (15)	-0,547	0,001
SEI & STAI Y-B (T)	-0,514	0,002

En rouge les corrélations significatives ($p < 0,05$)

En bleu les tendances à la significativité ($p < 0,06$)

Pour le groupe DM1, la moyenne d'estime de soi (SEI) est égale à 30,71.

Pour le groupe FSH, la moyenne d'estime de soi est égale à 34,6.

Pour le groupe contrôle, la moyenne d'estime de soi est égale à 37,3.

La moyenne d'estime de soi du groupe DM1 est significativement inférieure à celle du groupe contrôle. Il n'y a pas de différence significative entre les moyennes d'estime de soi du groupe DM1 et FSH, ni entre le groupe FSH et le groupe contrôle.

Dans le groupe DM1, les scores de perte de contrôle émotionnel à l'EHD, de dépression et d'anxiété-trait sont inversement corrélés au score d'estime de soi. De plus, le score d'émoussement affectif à l'EHD a tendance à être négativement corrélé au score d'estime de soi.

Dans la FSH, le score d'estime de soi est négativement corrélé avec toutes les données contrôlées, c'est-à-dire les scores de dépression, d'anxiété-trait et état, la « perte de contrôle émotionnel » et « l'émoussement affectif » de l'EHD.

Conclusion intermédiaire : chez les sujets DM1, l'estime de soi est significativement diminuée par rapport au groupe contrôle. Cette diminution est significativement influencée

par la dépression et l’anxiété-trait, ou inversement. Bien que la moyenne d’estime de soi du groupe DM1 soit plus basse que celle du groupe FSH, la différence n’est pas significative. Enfin, une baisse l’estime de soi est également associée à une augmentation des troubles émotionnels et affectifs chez les sujets atteints de FSH.

IV.2.4. L’impact des données démographiques et fonctionnelles sur les troubles affectifs

Pour le **groupe DM1**, nous avons croisé les données démographiques et fonctionnelles suivantes : âge, nCTG, durée de la maladie, âge de début de la maladie, années de scolarité, échelle fonctionnelle de Boston, échelle de handicap MDRS ; avec les résultats aux évaluations psychopathologiques : MADRS, STAI-trait/état, SEI, EHD, afin de tester leur degré de corrélation (R de Spearman).

Les corrélations significatives sont les suivantes (présentées dans le tableau IV.9. ci-dessous) : corrélation négative entre l’âge de début de la maladie et le niveau d’anxiété-état ; corrélation positive entre l’échelle fonctionnelle de Boston d’une part, l’échelle de handicap spécifique MDRS d’autre part, et l’intensité de la dépression (MADRS).

Tableau IV.9. : Corrélations significatives entre les données cliniques, génétiques, fonctionnelles et les tests évaluant les troubles psychopathologiques du groupe DM1 (N=41)

	R de Spearman	niv. P
Age de début & STAI Y-A (E)	-0,364	0,040
Boston & MADRS	0,313	0,046
MDRS & MADRS	0,399	0,010

En rouge les corrélations significatives ($p < 0,05$)

Pour le groupe DM1, il existe un effet du genre (masculin vs féminin) sur le facteur « perte de contrôle » de l’EHD et sur l’estime de soi ($p < 0,05$). Les femmes ont des scores significativement plus élevés en ce qui la « perte de contrôle émotionnel » et des scores significativement plus faibles en ce qui concerne l’estime de soi, que les hommes.

Pour le groupe DM1, il n’existe aucun effet du sexe du parent transmetteur sur les évaluations psychopathologiques.

Pour **le groupe FSH** : nous avons effectué le même traitement statistique (à la place du nombre de répétitions de CTG, nous avons testé le nombre de répétitions de *KpnI*). Nous n'observons aucune corrélation significative entre ces données.

Conclusion intermédiaire : l'intensité de la dépression est influencée par le degré de handicap fonctionnel. En revanche, elle est indépendante du nombre de répétitions de CTG, du sexe du parent transmetteur, de l'âge des sujets, ainsi que de la durée de la maladie.

Etre une femme atteinte de DM1, plutôt qu'un homme, augmente le risque d'avoir une faible estime de soi et des réactions émotionnelles de type « perte de contrôle » plus importantes.

L'âge de début de la maladie est inversement corrélé à l'anxiété-état.

IV.2.5. L'impact des troubles affectifs sur l'adaptation sociale dans la DM1

Tableau IV.10. : Résultats descriptifs dans les différents domaines de l'adaptation sociale pour les trois groupes (échelle SAS-SR)

	DM1		FSH		Contrôle	
	N Actifs*	Moyenne Ecart-type	N Actifs*	Moyenne Ecart-type	N Actifs*	Moyenne Ecart-type
Score global	33	1,85 [†] 0,34	17	1,8 0,53	20	1,6 0,32
Activité Pro.	22	1,84 0,71	10	1,7 0,59	12	1,5 0,47
Etudiants	6	1,86 0,41	0		5	1,5 0,40
Vie sociale-Loisirs	33	2,39 [†] 0,64	17	2,1 0,62	20	1,8 0,37
Vivant seul	19	2,29 0,80	6	2,3 0,88	11	1,8 1,01
Famille (hors foyer)	31	1,85 [†] 0,47	16	1,7 0,57	18	1,5 0,45
Famille "sent. d'abandon"	34	1,54 0,78	17	1,5 0,54	20	1,7 0,96
Couple	17	2,21 0,75	11	2,1 0,55	10	1,8 0,57
Enfants	12	1,29 0,38	9	1,7 0,81	7	1,6 0,67
Foyer familial	21	1,60 0,48	11	1,8 0,67	11	1,5 0,48
Situation matérielle	34	1,47 0,86	17	1,6 1	20	1,4 0,49

* N Actifs : nombre de sujets ayant répondu aux questions du secteur social concerné.

[†] Différence significative entre Groupe DM1 et Groupe contrôle ($p < 0,05$).

Pour rappel, plus le score est élevé, moins bonne est l'adaptation sociale. Les sujets du groupe DM1 ont des scores significativement plus élevés que les sujets du groupe contrôle en ce qui concerne le Score Global, la Vie sociale et les Activités de loisirs, ainsi que les Relations familiales (hors foyer). Il n'y a aucune différence significative entre les scores du groupe DM1 et les scores du groupe FSH. De même, Il n'y a aucune différence significative entre les scores du groupe contrôle et les scores du groupe FSH.

Pour le **groupe DM1**, nous avons effectué une étude de coefficients de corrélations de rang de Spearman (41 sujets) entre les domaines de l'adaptation sociale de la SAS-SR et les évaluations psychopathologiques.

Tableau IV.11. : Etude de corrélation entre l'adaptation sociale et les troubles affectifs – R de Spearman (groupe DM1, N=33)

	EHD "perte contrôle"	EHD "émouss."	MADRS	STAI Y-A (E)	STAI Y-B (T)	SEI
SAS-R Score global	0,420	0,306	0,510	0,429	0,527	-0,451
Activité Professionnelle	-0,119	0,489	0,381	0,278	0,302	-0,108
Etudiants	0,104	-0,194	0,147	0,754	0,058	-0,265
Vie sociale-Loisirs	0,304	0,385	0,453	0,441	0,597	-0,329
Vivant seul	-0,246	-0,145	-0,278	-0,250	-0,032	0,104
Famille (hors foyer)	0,336	0,364	0,409	0,070	0,461	-0,220
Famille (sentiment d'abandon)	0,271	0,025	0,311	0,205	0,131	-0,287
Couple	0,053	0,587	0,658	0,423	0,483	-0,386
Enfants	0,234	0,046	0,278	0,000	0,285	-0,166
Foyer familial	0,243	0,551	0,471	0,342	0,432	0,047
Situation matérielle	0,225	0,048	0,191	0,266	0,127	0,044

Corrélations significatives marquées en rouge à $p < 0,05$

Les résultats de cette analyse sont les suivants (cf. Tableau IV11. ci-dessus) : le facteur « perte de contrôle émotionnel » de l'échelle d'humeur dépressive est significativement corrélé au score global de la SAS-SR ; le facteur « émoussement affectif » de l'EHD est significativement corrélé avec les domaines Activité professionnelle, Vie sociale – Loisirs, Relations familiales (hors foyer), Relations de couple et Foyer familial ; le score de dépression (MADRS) est significativement corrélé au score global de la SAS-SR, ainsi qu'avec les facteurs Vie sociale – Loisirs, Famille (hors foyer), Relations de Couple, Foyer familial ; le niveau d'anxiété-état des sujets DM1 est significativement corrélé au score global

de la SAS-SR, ainsi qu'au domaine Vie sociale – Loisirs ; le niveau d'anxiété-trait des sujets DM1 est significativement corrélé au score global de la SAS-SR, ainsi qu'aux domaines Vie sociale – Loisirs, Relations familiales (hors foyer) et relations de couple ; le niveau d'estime de soi est inversement corrélé au score global de la SAS-SR.

Pour le **groupe FSH** : le score global d'adaptation sociale, ainsi que les scores de Vie sociale – Loisirs et les scores de Relations familiales (hors foyer) sont positivement corrélés avec les scores de toutes les évaluations émotionnelles et affectives, et négativement corrélés avec le score d'estime de soi (voir Annexes). Le domaine « Vivant seul » est corrélé avec une augmentation de l'éroussement affectif de l'EHD. Le domaine « Famille (sentiment d'abandon) » est corrélé avec une augmentation de l'intensité dépressive, de l'anxiété-trait et avec une diminution de l'estime de soi. Enfin, les domaines « Foyer familial » et « Situation matérielle » sont corrélés avec une diminution de l'estime de soi.

IV.2.6. Les relations entre les stratégies de coping et l'adaptation sociale

Nous avons effectué une étude de coefficients de corrélations de rang de Spearman entre les domaines de l'adaptation sociale de la SAS-SR et les stratégies de coping.

Pour le **groupe DM1** : nous observons une corrélation significative entre l'utilisation de stratégies « centrées sur le problème » et une meilleure adaptation sur le score global ($p = 0,033$), ainsi que sur les domaines de la « Famille (sentiment d'abandon) » ($p = 0,035$) et des « Enfants » ($p = 0,038$).

Pour le **groupe FSH** : nous n'observons aucune corrélation significative (ni aucune tendance à la significativité).

Conclusion intermédiaire : dans le groupe DM1, les sujets sont globalement moins bien adaptés socialement que les sujets du groupe contrôle. Le domaine de la vie sociale et des activités de loisirs est le moins adapté chez les sujets du groupe DM1. L'augmentation de l'intensité de la dépression et de l'anxiété est corrélée à une moins bonne adaptation sociale globale et dans de nombreux domaines spécifiques, notamment en ce qui concerne les sphères

sociales et familiales. Dans la FSH, l'augmentation des troubles émotionnels et affectifs est corrélée au score global d'adaptation sociale. Un sentiment de moins bonne adaptation dans de nombreux domaines sociaux est associé à une diminution de l'estime de soi.

IV.3. Résultats des évaluations neuropsychologiques

IV.3.1. Valeurs descriptives des évaluations neuropsychologiques

Tableau IV.12. : Résultats des 3 groupes aux évaluations neuropsychologiques

	DM1	FSH	Contrôle
	Moyenne Ecart-type	Moyenne Ecart-type	Moyenne Ecart-type
MMSE (/30)	27,63 ‡ † 2,13	28,9 0,90	29,3 0,91
BREF (/18)	15,50 † 1,67	15,9 1,45	16,5 0,95
STROOP Mot (NS/100)	47,80 † 6,34	51,6 8,92	51,8 7,04
STROOP Couleur (NS/100)	43,88 † 7,98	46,3 9,75	49,8 6,32
STROOP Couleur/mot (NS/100)	38,71 ‡ † 9,81	49,2 7,89	51,8 4,86
Mémoire chiffres (NS/20)	7,73 ‡ † 1,95	10,0 2,98	9,1 2,45
Mem. Chiffres Endroit (σ)	-0,93 ‡ † 0,76	-0,3 0,99	-0,4 0,95
Mem. Chiffres Envers (σ)	-0,42 † 0,64	0,0 1,01	0,1 0,84
TMT score A (σ)	0,25 ‡ † 0,70	0,9 0,39	0,9 0,47
TMT score B (σ)	-0,41 ‡ † 1,15	0,4 0,63	0,4 0,66
D2 GZ (RP)	17,1 ‡ † 23,87	42,3 26,99	57,5 25,78
D2 F% (%)	4,99 3,86	3,8 2,58	3,9 2,82
D2 F2 (NB)	3,57 4,02	1,4 2,01	1,9 1,71
D2 KL (RP)	28,8 ‡ † 23,86	57,3 22,29	64,0 22,56

NS : Note Standard

RP : Rang Percentile

NB : Note Brute

‡ Différence significative entre groupe DM1 et groupe FSH

† Différence significative entre groupe DM1 et groupe contrôle

- Pour le **groupe DM1**, la moyenne au test d'intelligence global (MMSE) est égale à 27,63. Cette moyenne est significativement inférieure à la moyenne du groupe contrôle ($m= 29,3$; $p < 0,001$) et du groupe FSH ($28,9$; $p < 0,05$). Si l'on s'en réfère aux normes globales de ce test (altération cognitive si score < 27 et démence si score < 24), nous observons 10 sujets présentant une altération cognitive (24,4%), dont 2 présentant une démence (4,88%) ; si l'on s'en réfère aux normes plus précises décrites au point IV.3.2., nous observons 12 sujets (29,27%) présentant une altération cognitive.

La moyenne au test d'évaluation des « fonctions frontales » (BREF) est égale à 15,50. La moyenne du groupe DM1 est significativement inférieure à la moyenne du groupe contrôle ($m=16,5$; $p < 0,05$). Il n'y a pas de différence significative entre la moyenne du groupe DM1 et celle du groupe FSH ($m= 15,9$). Sur les 32 sujets évalués, 13 sujets DM1 ont un score pathologique (40,6%). Sur les 17 sujets FSH évalués à cette batterie, 6 sujets ont un score pathologique (35,3%). Dans le groupe contrôle, 3 sujets sur 20 présentent un score pathologique (15%).

La moyenne des sujets au subtest « Mot » du test de STROOP est égale à 47,80. Cette moyenne se situe dans la norme inférieure. Elle est significativement inférieure à la moyenne du groupe contrôle ($m= 51,8$; $p < 0,05$), mais pas significativement inférieure à celle du groupe FSH ($m= 51,6$). Si l'on considère un score pathologique à 2 écart-types de la moyenne, aucun sujet du groupe DM1 ne présente de score pathologique à ce subtest.

La moyenne des sujets au subtest « Couleur » du test de STROOP est égale à 43,88. Cette moyenne se situe dans la norme inférieure. Elle est significativement inférieure à la moyenne du groupe contrôle ($m= 49,8$; $p < 0,001$), mais pas significativement inférieure à la moyenne du groupe FSH ($m= 46,3$). Dans le groupe DM1, 2 sujets (4,87%) présentent un score pathologique (note standard $\leq 2 \sigma$ de la moyenne).

La moyenne des sujets au subtest « Couleur du Mot » du test de STROOP est égale à 38,71. Cette moyenne se situe dans la norme inférieure. Elle est significativement inférieure à la moyenne du groupe contrôle ($m= 51,8$; $p < 0,0001$) et du groupe FSH ($m= 49,2$; $p < 0,001$). Pour le groupe DM1, 11 sujets (26,83%) présentent un score pathologique (note standard $\leq 2 \sigma$ de la moyenne).

La moyenne des écart-types du groupe DM1 au subtest « A » du Trail Making Test est égale à 0,25. Cette moyenne se situe dans la norme supérieure. Cette moyenne est significativement inférieure à celle du groupe contrôle ($m= 0,9$; $p < 0,001$) et du groupe FSH ($m= 0,9$; $p < 0,001$). Aucun sujet du groupe DM1 ne présente de score pathologique.

La moyenne des écart-types du groupe DM1 au subtest « B » du Trail Making Test est égale à -0,41. Cette moyenne se situe dans la norme inférieure. Cette moyenne est significativement inférieure à celle du groupe contrôle ($m= 0,4$; $p < 0,01$) et du groupe FSH ($m= 0,4$; $p < 0,01$). Cinq sujets (12,2%) du groupe DM1 présentent des scores pathologiques. Nous avons effectué un test de T de Student permettant de comparer deux variables d'un échantillon apparié. Nous observons une différence significative entre les scores au TMT-A et au TMT-B ($p < 0,001$).

En ce qui concerne le test de Mémoire des Chiffres, la moyenne des notes standards des scores totaux est égale à 7,73. Cette moyenne se situe sous la norme ($\leq 1\sigma$). Elle est significativement inférieure à la moyenne du groupe contrôle ($m= 9,1$; $p < 0,05$) et du groupe FSH ($m= 10,0$; $p < 0,001$). Pour le groupe DM1, 20 sujets (48,78%) présentent un score pathologique ($\leq 2\sigma$, c'est-à-dire une note standard ≤ 7).

Si l'on affine les résultats à ce test, nous observons une moyenne des déviations standards à la norme pour le subtest « Mémoire des chiffres Endroit » égale à -0,93. Elle est significativement inférieure à la moyenne du groupe contrôle ($m= -0,4$; $p < 0,05$) et du groupe FSH ($m= -0,3$; $p < 0,01$). Pour le subtest « Envers », la moyenne est de -0,42. Cette moyenne est significativement inférieure à celle du groupe contrôle ($m= 0,1$; $p < 0,05$), mais pas significativement inférieure au groupe FSH ($m= 0,0$).

En rangs percentiles, la moyenne du groupe DM1 au subtest « d2-GZ » (*Indice de Performance quantitative*) est égale à 17,1 ; cette moyenne se situe significativement sous la norme. Elle est significativement inférieure à celle du groupe contrôle ($m=57,5$; $p < 0,001$) et du groupe FSH ($m= 42,3$; $p < 0,001$). Une altération spécifique à ce subtest est observée chez 19 sujets sur les 23 évalués (82,6%). La moyenne au subtest « d2-KL » (*Indice de Performance de Concentration*) est égale à 28,8 ; cette moyenne se situe dans la norme inférieure. Elle est significativement inférieure à celle du groupe contrôle ($m= 64$; $p < 0,001$) et du groupe FSH ($m= 57,3$; $p < 0,001$). Les moyennes aux subtests d'erreurs « d2-F% » et « d2-F2 » sont respectivement égales à 4,99 et 3,57 ; ces moyennes ne sont pas significativement différentes de celles des groupes contrôle et FSH.

Conclusion intermédiaire : les sujets du groupe DM1 présentent une altération des capacités intellectuelles globales, par rapport aux deux autres groupes.

Les fonctions dites « frontales » sont également altérées par rapport au groupe contrôle.

Les sujets DM1 présentent des scores significativement inférieurs au groupe contrôle en ce qui concerne la tâche simple de lecture des mots, ce qui montre des difficultés dans les tâches automatiques de lecture. Cependant, cette moyenne se situe juste en-dessous de la norme. En revanche, on observe une réduction des moyennes au fur et à mesure que la complexité des tâches augmente ; de même, on observe une augmentation du nombre de sujets présentant des scores pathologiques au regard de la complexité des tâches (« STROOP Couleur » puis « tâche d'interférence »). Ces résultats sont en faveur d'une altération de la capacité d'inhibition.

Si les moyennes des scores des sujets DM1 au TMT-A et au TMT-B sont toutes deux dans la norme, nous observons une différence significative entre ces deux données. Le TMT-B est significativement inférieur au TMT-A. De plus, ces deux subtests sont significativement inférieurs aux résultats des autres groupes. Ces résultats sont en faveur d'une altération de la flexibilité mentale.

Nous observons également une altération significative des capacités d'attention, évaluées dans un contexte de mémoire verbale à court-terme, aussi bien par rapport à la norme que par rapport aux autres groupes. Les résultats de ce test sont altérés aussi bien en condition simple (« Endroit ») qu'en condition plus complexe (« Envers »).

Les résultats au test d2 mettent en avant un déficit de l'attention concentré, avec notamment un manque de stimulation, dans un contexte de contrôle cognitif pourtant opérant.

IV.3.2. Description détaillée des résultats à la Batterie Rapide d'Évaluation Frontale

Comme nous l'avons stipulé précédemment, la BREF recouvre l'évaluation de six fonctions cognitives différentes, bien qu'elles aient en commun d'être soutenues par le lobe frontal. Pour cette raison, nous pensons qu'il est important de détailler les résultats de cet outil.

Nous avons comparé les différences entre les trois groupes sur chaque épreuve (test *U* de Mann Whithney). Les résultats ne mettent en évidence qu'une différence significative entre le

groupe DM1 et le groupe contrôle en ce qui concerne l'épreuve du Go/No-Go (test de contrôle inhibiteur), le groupe DM1 ayant des résultats inférieurs ($p = 0,025$).

Pour le groupe DM1, les moyennes de chaque épreuve figurent dans le tableau IV.13. ci-dessous.

Tableau IV.13. : Moyennes des épreuves de la BREF, pour le groupe DM1 (N=32)

	Moyenne	Ecart-type
Similitudes	2,38	0,66
Fluences	2,25	0,76
Préhension	2,84	0,51
Séquence motrice	2,75	0,51
Conflit	2,66	0,55
Go / No-Go	2,63	0,49

Nous avons effectué un test T de Student pour comparer les données de l'échantillon du groupe DM1 sur les différentes épreuves de la BREF. Les résultats de cette analyse montrent que l'épreuve des Similitudes est significativement moins bien réussie que les épreuves de Préhension ($p < 0,01$) et des séquences motrices ($p < 0,05$) ; l'épreuve des « Fluences verbales » des significativement moins bien réussie que les épreuves de « Préhension » ($p < 0,01$), des « Séquences motrices » ($p < 0,01$), de « Consignes conflictuelles » ($0,05$) et du « Go/No-Go » ($p < 0,05$). Nous n'observons aucune différence significative entre les autres épreuves.

Conclusion intermédiaire : le contrôle inhibiteur, même s'il n'est pas l'épreuve la moins bien réussie par le groupe DM1, est la fonction la plus altérée comparativement aux résultats du groupe contrôle. Les scores évaluant les fonctions cognitives frontales d'élaboration conceptuelle et de flexibilité mentale sont significativement les plus faibles pour le groupe DM1.

IV.3.3. L'impact des données démographiques et fonctionnelles sur les capacités neuropsychologiques

Tableau IV.14. : Etude de corrélations entre les données démographiques, génétiques, fonctionnelles et les évaluations neuropsychologiques pour le groupe DM1- R de Spearman (N=41)

	Age	CTG	Durée maladie	Age de début	Années Scolarité	Boston	MDRS
MMSE	0,064	-0,586	-0,086	0,327	0,508	-0,057	-0,199
BREF	-0,210	0,093	-0,135	-0,095	0,285	0,025	0,012
STROOP Mot	0,018	0,001	0,159	-0,094	0,333	-0,007	-0,067
STROOP Couleur	-0,179	-0,102	0,210	-0,413	0,238	-0,203	-0,122
STROOP Couleur/Mot	-0,420	0,042	-0,134	-0,290	0,141	-0,135	-0,264
Mémoire chiffres	0,050	-0,246	0,096	0,113	0,357	-0,150	-0,353
Mem. Chiffres Endroit (s)	0,089	0,027	-0,013	0,227	0,175	0,022	-0,184
Mem. Chiffres Envers (s)	0,191	-0,085	0,218	0,130	0,015	0,119	-0,021
TMT score A (σ)	-0,182	-0,072	-0,197	0,064	0,158	-0,296	-0,263
TMT score B (σ)	-0,311	-0,141	-0,329	0,232	0,168	-0,362	-0,225
D2 GZ(RP)	0,006	-0,368	0,010	0,182	0,559	-0,169	-0,449
D2 F(%)	0,377	0,104	0,074	0,440	0,004	0,431	0,258
D2 F2	0,286	0,287	0,137	0,162	-0,397	0,390	0,247
D2 KL(RP)	-0,050	-0,274	0,173	-0,064	0,424	-0,330	-0,507

En rouge les corrélations significatives ($p < 0,05$)

Pour le **groupe DM1** :

Les résultats au test MMSE sont inversement corrélées au nombre de répétitions CTG ($p < 0,001$), à l'âge de début de la maladie ($p < 0,05$), ainsi qu'au nombre d'années de scolarité ($p < 0,05$).

Les résultats au subtest « lecture du Mot » du test de STROOP sont corrélés au nombre d'années de scolarité ($p < 0,05$).

Les résultats au subtest « dénomination des Couleurs » du test de STROOP sont corrélés à l'âge de début de la maladie ($p < 0,05$).

Les résultats au subtest « Couleur du Mot » du test de STROOP sont corrélés à l'âge des patients ($p < 0,01$).

Les résultats au score total du test de Mémoire des chiffres sont corrélés au nombre d'années de scolarité ($p < 0,05$) et à l'échelle d'évaluation fonctionnelle MDRS ($0,05$).

Les résultats au subtest TMT-B sont corrélés à l'âge des patients ($p < 0,05$), à la durée de la maladie ($p < 0,05$), ainsi qu'à l'échelle fonctionnelle de Boston ($p < 0,05$).

Les résultats au subtest d2-GZ sont corrélés au nombre d'années de scolarité ($p < 0,05$) et à l'échelle de handicap MDRS ($p < 0,05$).

Les résultats au subtest « pourcentage d'erreurs (F%) » du test d2 sont corrélés à l'âge de début de la maladie ($p < 0,05$) et à l'échelle Fonctionnelle de Boston ($p < 0,05$).

Les résultats au subtest « concentration (KL) » du test d2 sont corrélés au nombre d'années de scolarité ($p < 0,05$) et à l'échelle de handicap MDRS ($p < 0,05$).

Pour le **groupe FSH** : nous avons effectué le même traitement statistique (à la place du nombre de répétitions de CTG, nous avons testé le nombre de répétitions de *KpnI*). Les résultats sont présentés en Annexe (Annexe 12), sous forme de tableau. Ces corrélations sont trop éparpillées pour être commentées de manière constructive, ainsi, nous ne les retranscrivons pas ici.

Conclusion intermédiaire : les tests d'attention (Mémoire des chiffres et d2) sont corrélés au nombre d'années d'études et à l'échelle de handicap MDRS. L'échelle globale d'intelligence (MMSE) est inversement corrélée au nCTG et significativement corrélée au nombre d'années d'études et à l'âge d'apparition de la maladie. Les tests impliquant des processus exécutifs (STROOP Couleur du Mot et TMT-B) sont à la fois indépendants du nCTG et corrélés à l'âge des sujets ; ainsi qu'à la durée de la maladie, pour le TMT-B. En revanche, les résultats de la BREF ne sont corrélés à aucune des données démographiques, génétiques ou fonctionnelles.

IV.4. Quelles sont les relations entre les troubles affectifs et les altérations neuropsychologiques ?

Nous avons effectué une étude de coefficients de rangs de corrélations de Spearman (N=41) entre les évaluations neuropsychologiques et les évaluations psychopathologiques (cf. Tableau IV.15.).

Sur l'échantillon du **groupe DM1**, l'intensité de la dépression (MADRS) est négativement corrélée au score du subtest de « la mémoire des chiffres à l'envers » ($p < 0,05$).

Tableau IV.15. Etude de corrélations entre les évaluations neuropsychologiques et les évaluations psychopathologiques (DM1, N=41)

	EHD Dyscontrôle	EHD Emouss.	MADRS	STAI Y-A (E)	STAI Y-B (T)	SEI
MMSE	-0,282	-0,164	-0,246	-0,066	-0,274	0,144
BREF	-0,191	0,077	-0,174	0,020	-0,076	0,069
STROOP Mot	-0,108	-0,166	-0,082	0,144	-0,062	-0,122
STROOP Couleur	-0,042	-0,053	-0,192	0,199	-0,043	-0,204
STROOP Couleur/Mot	0,003	0,025	-0,158	0,039	-0,018	-0,150
Mémoire chiffres	-0,226	-0,093	-0,257	-0,049	-0,100	0,060
Mem. Chiffres Endroit	-0,135	-0,078	-0,157	-0,167	-0,069	0,204
Mem. Chiffres Envers	-0,242	-0,086	-0,338	0,036	-0,277	0,137
TMT score A	-0,138	-0,274	-0,272	-0,054	-0,168	0,057
TMT score B	-0,070	-0,032	-0,122	0,058	0,032	0,112
D2 GZ	-0,121	0,120	0,009	-0,018	0,054	-0,047
D2 F(%)	0,227	0,067	0,273	-0,147	0,080	-0,180
D2 F2	0,196	0,292	0,359	-0,087	0,004	-0,169
D2 KL	-0,181	0,182	-0,147	0,138	-0,032	-0,043

En **rouge** les corrélations significatives ($p < 0,05$)

Pour le **groupe FSH** : le score au MMSE est négativement corrélé aux scores de dépression (MADRS) et de « perte de contrôle émotionnel » de l'échelle d'humeur dépressive. Le score au test TMT-B est corrélé au score d'estime de soi.

- Nous avons comparé les sujets DM1 présentant un épisode dépressif majeur évalué par le MINI-A4 (n= 9) et les sujets non-déprimés (n= 32), à l'aide d'un test U de Mann-Whitney.

Les sujets déprimés obtiennent des scores significativement inférieurs en ce qui concerne la mémoire des chiffres ($p < 0,05$) et le TMT-A.

- Nous avons comparé les sujets DM1 anxieux, évalués par des scores d'anxiété-état « élevés » et « très élevés » à la STAI-YA (n= 10) avec des sujets présentant des scores d'anxiété-état « faibles » et « très faibles » à la STAI-YA.

Nous n'observons aucune différence significative.

Conclusion intermédiaire : les relations entre les fonctions cognitives et les troubles affectifs et émotionnels sont très faibles, dans les deux groupes de patients.

IV.5. Quelle est la place de l'apathie : entre symptomatologie psychopathologique et trouble neurologique primaire ?

IV.5.1. Valeurs descriptives de l'apathie pour les trois groupes

Pour le **groupe DM1** (cf. Tableau V.16. ci-dessous), la moyenne à l'échelle d'évaluation de l'apathie (LARS) est égale à -16,51 (pour rappel : les notes s'étendent de -36 à +36 ; plus le score est élevé, plus le sujet est apathique). Cette moyenne se situe dans la classe « apathie modérée ». Selon les normes de l'outil, 8 sujets (21,62%) présentent une apathie sévère ; 7 sujets (18,92%) présentent une apathie modérée ; 11 sujets (29,73%) présentent une tendance à l'apathie ; 11 sujets (29,73%) ne sont pas apathiques.

Tableau IV.16. : Résultats à l'échelle d'évaluation d'apathie (3 groupes)

	DM1 (N=37)	FSH (N=19)	Contrôle (N=20)
LARS			
Moyenne	-16,51 ‡†	-22,8	-25,4
Ecart-type	8,58	6,30	4,78

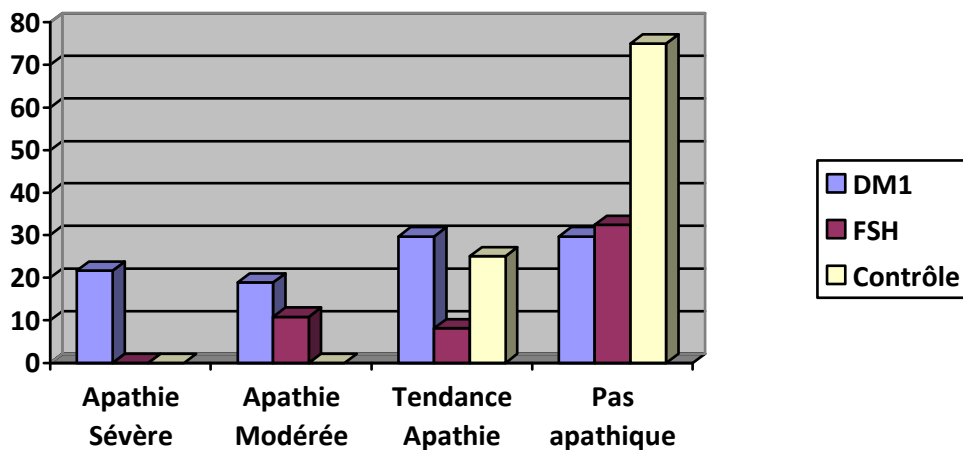
‡ Différence significative entre groupe DM1 et groupe FSH

† Différence significative entre groupe DM1 et groupe contrôle

Pour le **groupe FSH**, la moyenne à l'échelle d'évaluation de l'apathie (LARS) est égale à - 22,8. Cette moyenne se situe dans la classe « non apathique ». Selon les normes de l'outil, aucun sujet ne présente d'apathie sévère ; 4 sujets (10,81%) présentent une apathie modérée ; 3 sujets (8,11%) présentent une tendance à l'apathie ; 12 sujets (32,43%) ne sont pas apathiques.

Pour le **groupe contrôle**, la moyenne à l'échelle d'évaluation de l'apathie (LARS) est égale à - 25,4. Cette moyenne se situe dans la classe « non apathique ». Selon les normes de l'outil, aucun sujet ne présente d'apathie sévère ; aucun sujet ne présente d'apathie modérée ; 5 sujets (25%) présentent une tendance à l'apathie ; 15 sujets (75%) ne sont pas apathiques.

Schéma IV.1. : Intensité de l'apathie pour les 3 groupes, par catégorie (en %)



La moyenne des scores d'apathie du groupe DM1 est significativement supérieure à la moyenne des scores du groupe FSH ($p < 0,01$) et du groupe contrôle ($p < 0,0001$). Il n'y a pas de différence significative entre les scores du groupe FSH et ceux du groupe contrôle.

IV.5.2. Les relations entre l'apathie et les données démographiques, génétiques et cliniques

Nous avons effectué une étude des coefficients de corrélations de rangs de Spearman entre les scores à l'échelle d'apathie LARS (variable dépendante) et l'âge des patients, le nombre de répétitions CTG, la durée de la maladie, l'âge de début de la maladie, le nombre d'années de scolarité, et les résultats aux échelles de handicap fonctionnel Boston et MDRS (variables indépendantes).

Pour **le groupe DM1** : nous n'observons aucune corrélation significative ; ni même aucune tendance à la significativité (aucun $p < 0,2$).

Pour **le groupe FSH** : le score à l'échelle d'apathie est négativement corrélé avec le nombre d'années d'études ($p < 0,05$).

Pour **le groupe contrôle** : il n'y a pas de corrélation significative entre l'apathie et l'âge ni le nombre d'années de scolarité.

IV.5.3. Les relations entre l'apathie et les évaluations psychopathologiques dans le groupe DM1

Nous avons effectué une étude des coefficients de corrélations de rangs de Spearman entre les scores à l'échelle d'apathie LARS (variable dépendante) et les scores de dépression, de valences émotionnelles de l'humeur dépressive, d'anxiété-état/trait et d'estime de soi (variables indépendantes).

Pour **le groupe DM1** : nous n'observons aucune corrélation significative ; ni même aucune tendance à la significativité (Voir Tableau V.17. ci-dessous).

Tableau IV.17. : Etudes de corrélations entre l'apathie et les évaluations psychopathologiques (N=37)

	R de Spearman	niv. P
LARS & EHD Dysc.	-0,057	0,744
LARS & EHD Emouss.	0,057	0,746
LARS & MADRS	0,018	0,917
LARS & STAI Y-A (E)	-0,010	0,955
LARS & STAI Y-B (T)	0,048	0,789
LARS & SEI	-0,323	0,071

Pour **le groupe FSH** : le score d'apathie est significativement corrélé au score de dépression (MADRS ; $p < 0,05$) ; nous observons une tendance à la significativité entre le score d'apathie et celui « d'éroussement affectif » de l'EHD ($p = 0,055$).

Pour **le groupe contrôle de sujets sains** : le score d'apathie est significativement corrélé au score d'estime de soi ($p < 0,05$).

IV.5.4. Les relations entre l'apathie et les évaluations neuropsychologiques

Nous avons effectué une étude des coefficients de corrélations de rangs de Spearman (Tableau V.18.) entre les scores à l'échelle d'apathie LARS (variable dépendante) et les scores au MMSE, à la BREF, au test de STROOP, au test de mémoire des chiffres, au TMT et au test d'attention concentrée d2 (variables indépendantes).

Tableau IV.18. : Etude de corrélations entre l'apathie et les évaluations neuropsychologiques (groupe DM1, N=41)

	R de	niv. P
LARS & MMSE	-0,362	0,028
LARS & BREF	-0,001	0,994
LARS & Fluences (BREF)	-0,477	0,009
LARS & STROOP Mot	-0,309	0,063
LARS & STROOP Couleur	-0,048	0,777
LARS & STROOP Couleur/Mot	-0,052	0,758
LARS & Mémoire chiffres	-0,155	0,360
LARS & Mem. Chiffres Endroit (σ)	-0,146	0,387
LARS & Mem. Chiffres Envers (σ)	-0,182	0,280
LARS & TMT A (σ)	-0,115	0,506
LARS & TMT B (σ)	-0,191	0,257
LARS & D2 GZ(RP)	-0,007	0,975
LARS & D2 F(%)	-0,187	0,418
LARS & D2 F2	0,061	0,793
LARS & D2 KL(RP)	0,073	0,755

En rouge les corrélations significatives

Pour **le groupe DM1** : nous observons une corrélation significative entre l'échelle d'apathie et le MMSE ($p < 0,05$). De plus, nous avons effectué une étude des coefficients de corrélations de Rangs de Spearman entre les scores à l'échelle d'apathie LARS (variable dépendante) et les scores des différentes fonctions de la BREF ; nous observons une corrélation significative entre le score total de l'échelle LARS et le test des Fluences verbales ($p = 0,009$).

Pour **le groupe FSH** : nous n'observons aucune corrélation. Néanmoins, nous observons une tendance à la significativité entre les scores d'apathie et le score d'interférence (couleur/mot) du test de Stroop ($p = 0,054$).

Pour **le groupe contrôle** : nous observons une corrélation significative entre le score d'apathie et le score d'interférence (couleur/mot) du stroop ($p < 0,05$) et le score d'erreurs de confusion au test d2 ($p < 0,05$).

Conclusion intermédiaire : les sujets du groupe DM1 sont significativement plus apathiques que les sujets des groupes contrôle et FSH. Les facteurs associés à l'augmentation de la

symptomatologie apathique dans la DM1 sont d'ordre neuropsychologique ; notamment le niveau global d'intelligence (MMSE) et la capacité de génération d'information, qui est un indice de flexibilité mentale (Fluences verbales de la BREF). En revanche, dans le groupe FSH, l'apathie est plutôt corrélée à des facteurs dépressifs que neuropsychologiques. Enfin, chez les sujets sains, l'apathie est corrélée à deux tests évaluant l'inhibition cognitive, ainsi qu'à une réduction de l'estime de soi.

IV.6. L'impact de la maladie et de son vécu sur la qualité de vie

IV.6.1. Résultats descriptifs de la qualité de vie dans les trois groupes

Tableau IV.19. : Moyennes de l'évaluation de la qualité de vie pour les 3 groupes

	DM1 (N=35)	FSH (N=17)	Contrôle (N=20)
Whoqol-26 total			
Moyenne	58,62†	62,8	68,6
Ecart-type	13,83	14,80	11,98
W-26 Physique			
Moyenne	56,0†	55,5	71,5
Ecart-type	18,32	16,26	14,77
W-26 Psycho			
Moyenne	53,22†	59,2	63,5
Ecart-type	16,89	19,92	13,65
W-26 sociales			
Moyenne	62,74	68,9	68,7
Ecart-type	23,68	16,01	17,55
W-26 Environment			
Moyenne	62,70	67,5	70,8
Ecart-type	17,34	18,02	14,23

†Différence significative entre groupe DM1 et groupe contrôle ($p < 0,05$)

Tableau IV.20. : Comparaison des moyennes entre les différents domaines de la Qualité de vie, pour les 3 groupes (T de Student)

	DM1 N=37	FSH N=17	Contrôle N=20
Physique & Psycho	0,39	0,405	0,012
Physique & Sociales	0,139	0,009	0,355
Physique & Environnement	0,020	0,007	0,851
Psycho & Sociales	0,032	0,002	0,107
Psycho & Environnement	0,005	0,003	0,067
Sociales & Environnement	0,974	0,655	0,591

Tests significatifs marqués **en rouge** à $p < 0,05$

Pour le **groupe DM1**, la moyenne du score total de l'échelle de QDV (WHOQOL-26) est égale à 58,62. La moyenne du domaine « physique » est égale à 56 ; celle du domaine

« psychologique » est égale à 53,22 ; celle du domaine des « relations sociales » est égale à 62,74 ; enfin, celle du domaine de « l'environnement » est égale à 62,70. Nous avons effectué un test T de Student pour comparer les données de l'échantillon du groupe DM1 sur les différents domaines de la QDV (Tableau IV.20.) : le domaine « psychologique » est le plus faible de tous les domaines. Il est significativement inférieur aux domaines « relations sociales » et « environnement » ; le domaine « physique » est significativement inférieur au domaine « environnement ». Le domaine « environnement » est le plus élevé des quatre domaines.

Pour le **groupe FSH**, la moyenne du score total de l'échelle de QDV (WHOQOL-26) est égale à 62,8. La moyenne du domaine « physique » est égale à 55,5 ; celle du domaine « psychologique » est égale à 59,2 ; celle du domaine des « relations sociales » est égale à 68,9 ; enfin, celle du domaine de « l'environnement » est égale à 67,5. Le domaine qui procure le moins de satisfaction est le domaine « physique ». Celui qui en procure le plus est le domaine des « relations sociales ». Un test de T de Student nous permet de constater que le domaine « physique » est significativement inférieur aux domaines « relations sociales » et « environnement » ; le domaine « psychologique » est significativement inférieur aux domaines « relations sociales » et « environnement ».

Pour le **groupe contrôle**, la moyenne du score total de l'échelle de QDV (WHOQOL-26) est égale à 68,6. La moyenne du domaine « physique » est égale à 71,5 ; celle du domaine « psychologique » est égale à 63,5 ; celle du domaine des « relations sociales » est égale à 68,7 ; enfin, celle du domaine de « l'environnement » est égale à 70,8. Le domaine qui procure le moins de satisfaction est le domaine « psychologique » ; celui qui en procure le plus est le domaine « physique ». Nous avons effectué un test T de Student. Celui-ci nous permet de constater que le domaine « psychologique » est significativement inférieur au domaine « physique ».

Nous avons effectué un test U de Mann-Whitney, afin de comparer les différences entre les trois groupes, sur le « score total » et les différents domaines de la qualité de vie, évalués par le WHOQOL-26 (Tableau IV.19). Les résultats de ce test montrent qu'il n'y a aucune différence significative entre le groupe DM1 et le groupe FSH. En revanche, les scores du

groupe DM1 sont significativement inférieurs aux scores du groupe contrôle en ce qui concerne le « score total » ($p < 0,05$), ainsi que les domaines « physique » ($p < 0,01$) et « psychologique » ($p < 0,05$). Pour le groupe FSH, les scores du domaine « physique » sont significativement inférieurs à ceux du groupe contrôle ($p < 0,05$).

IV.6.2. L'impact des données démographiques, génétiques et cliniques sur la qualité de vie dans la DM1

Tableau IV.21. : Etudes de corrélations entre la qualité de vie et les données démographiques, génétiques et cliniques pour le groupe DM1 (N=41)

WHOQOL-26	Score total	Physique	Psycho	Rel.Sociales	Environnement
Age	-0,380	-0,426	-0,202	-0,305	-0,236
CTG	-0,011	-0,081	-0,138	0,323	-0,137
Durée maladie	-0,468	-0,444	-0,156	-0,411	-0,351
Age de début	0,124	0,105	0,034	0,166	0,064
Années Scolarité	0,054	0,136	0,119	-0,115	0,068
Boston	-0,331	-0,518	-0,244	-0,057	-0,300
MDRS	-0,369	-0,446	-0,177	-0,078	-0,451

En rouge les corrélations significatives ($p < 0,05$)

En bleu les tendances à la significativité ($p < 0,051$)

Pour le groupe DM1, l'étude de corrélations de rangs de Spearman révèle que :

- le **score total de QDV** est négativement corrélé à l'âge des patients ($p < 0,05$), à la durée de la maladie ($p < 0,01$), et à l'échelle de handicap fonctionnel MDRS ($p < 0,05$).
- le **domaine « physique » de la QDV** est négativement corrélé à l'âge des patients ($p < 0,05$), à la durée de la maladie ($p < 0,05$), et aux échelles de handicap fonctionnel Boston ($p < 0,01$), et MDRS ($p < 0,01$).
- le **domaine « relations sociales » de la QDV** est négativement corrélé à la durée de la maladie ($p < 0,05$).
- le **domaine « environnement » de la QDV** est négativement corrélé à la durée de la maladie ($p < 0,05$) et à l'échelle de handicap MDRS ($p < 0,01$).

IV.6.3. L'impact des évaluations psychopathologiques sur la qualité de vie dans la DM1

Tableau IV.22. : Etudes de corrélations entre la qualité de vie et les évaluations psychopathologiques pour le groupe DM1 (N=41)

	Score total	Physique	Psycho	Sociales	Environnement
LARS	-0,321	-0,309	-0,332	-0,088	-0,100
EHD Dyscontrôle	-0,375	-0,323	-0,368	0,100	-0,429
EHD Emouss.	-0,400	-0,066	-0,464	-0,386	-0,200
MADRS	-0,557	-0,395	-0,574	-0,267	-0,497
STAI Y-A (E)	-0,456	-0,241	-0,427	-0,315	-0,382
STAI Y-B (T)	-0,558	-0,264	-0,588	-0,320	-0,439
SEI	0,557	0,367	0,534	0,194	0,360
WCC Problème	0,623	0,531	0,506	0,294	0,425
WCC Emotion	-0,069	-0,030	-0,219	0,096	-0,067
WCC Social	0,126	-0,008	0,033	0,365	-0,039

En rouge les corrélations significatives ($p < 0,05$)

Pour le groupe DM1, l'étude de corrélations de rangs de Spearman révèle que :

- le **score total de QDV** est significativement corrélé à l'estime de soi ($p < 0,01$) et aux stratégies de coping « centrées sur le problème » ($p < 0,01$) ; il est négativement corrélé à la dépression ($p < 0,01$), aux valences émotionnelles « perte de contrôle » et « émoussement affectif » ($p < 0,05$), et aux niveaux d'anxiété-trait et état ($p < 0,01$).
- le **domaine « physique » de la QDV** est corrélé au score d'estime de soi ($p < 0,05$) et aux stratégies de coping « centrées sur le problème » ($p < 0,01$) ; il est négativement corrélé au score de dépression ($p < 0,05$).
- le **domaine « psychologique » de la QDV** est significativement corrélé à l'estime de soi ($p < 0,01$) et aux stratégies de coping « centrées sur le problème » ($p < 0,01$) ; il est négativement corrélé à la dépression ($p < 0,01$), aux valences émotionnelles « perte de contrôle » ($p < 0,05$) et « émoussement affectif » ($p < 0,01$), et aux niveaux d'anxiété-trait ($p < 0,01$) et d'anxiété-état ($p < 0,05$).
- le **domaine « relations sociales » de la QDV** est significativement corrélé à l'utilisation de stratégies de coping « centrées sur le soutien social » ($p < 0,05$) ; et inversement corrélé à « l'émoussement affectif » ($p < 0,05$).
- le **domaine « environnement » de la QDV** est significativement corrélé à l'estime de soi ($p < 0,05$) et aux stratégies de coping « centrées sur le problème » ($p < 0,05$) ; il est

négativement corrélé à la dépression ($p < 0,01$), à la « perte de contrôle émotionnel» ($p < 0,05$), et aux niveaux d'anxiété-trait ($p < 0,01$) et d'anxiété-état ($p < 0,05$).

Afin d'analyser l'impact des troubles de l'humeur sur la QDV, nous avons opté pour une approche complémentaire. Pour le groupe DM1, nous avons effectué un test T de Student pour des échantillons indépendants par groupes, nous permettant de comparer la différence entre les sujets DM1 déprimés et les sujets DM1 non-déprimés. Les variables dépendantes sont les moyennes des scores à l'échelle du WHOQOL-26 et ses 4 domaines. La variable de classement est le diagnostic d'Episode Dépressif Majeur actuel (EDM) obtenu par le MINI (MINI A4). Les résultats sont les suivants :

Tableau IV.23. : Comparaison des moyennes de qualité de vie entre les sujets DM1 présentant un diagnostic d'épisode dépressif majeur et les sujets DM1 non déprimés

	Moyenne « Non déprimés »	Moyenne « Déprimés »	P
Whoqol-26 total	61,08	48,77	0,03
W-26 Physique	56,85	52,64	0,59
W-26 Psycho	56,40	40,52	0,02
W-26 sociales	67,90	42,86	0,01
W-26 Environnement	63,62	59,06	0,54

En rouge les différences significatives ($p < 0,05$)

Les sujets présentant un EDM ont des moyennes de QDV significativement inférieures aux sujets ne présentant pas d'EDM, en ce qui concerne le « score total », et les domaines « physique » et « relations sociales ».

Il n'y a pas de différence significative entre les deux sous-groupes de sujets DM1 en ce qui concerne les domaines « physique » et « environnement » de la qualité de vie.

IV.6.4. L'impact des altérations neuropsychologiques sur la qualité de vie dans la DM1

Tableau IV.24. : Etudes de corrélations entre la qualité de vie et les évaluations neuropsychologiques pour le groupe DM1 (N=41)

WHOQOL-26	Score total	Physique	Psycho	Rel. sociales	Environnement
MMSE	0,161	0,109	0,257	-0,059	0,077
BREF	0,070	0,080	0,084	0,088	0,008
STROOP Mot	-0,165	-0,046	-0,056	-0,303	-0,122
STROOP Couleur	-0,057	0,074	-0,039	-0,161	0,057
STROOP Couleur/Mot	0,082	0,250	0,054	-0,198	0,145
Mémoire chiffres	0,070	0,156	0,332	-0,298	0,041
Mem. Chiffres Endroit (σ)	0,225	0,153	0,433	0,003	0,096
Mem. Chiffres Envers (σ)	0,046	-0,067	0,182	-0,096	0,105
TMT score A (σ)	0,203	0,175	0,072	0,013	0,223
TMT score B (σ)	0,062	0,310	0,047	-0,154	-0,023
D2 GZ(RP)	-0,009	0,287	0,075	-0,484	0,250
D2 F(%)	0,181	-0,114	0,019	0,483	-0,129
D2 F2	0,047	-0,006	-0,191	0,381	-0,264
D2 KL(RP)	-0,144	0,307	0,027	-0,639	0,155

En rouge les corrélations significatives ($p < 0,05$)

Pour le groupe DM1, l'étude de corrélations de rangs de Spearman révèle que (cf. Tableau V.24. ci-dessus) :

- le **domaine « psychologique » de la QDV** est corrélé à de meilleurs scores au subtest de mémoire des chiffres « Endroit » ($p < 0,01$).
- le **domaine « relations sociales » de la QDV** est négativement corrélé aux subtests « Indice de Performance Quantitative (GZ) » ($p < 0,05$) et « Indice de Concentration (KL) » ($p < 0,01$) du test d'attention concentrée d2 ; et corrélé à un plus grand pourcentage d'erreurs au subtest « Indice de Performance Qualitative (F%) » ($p < 0,05$) du test d2.

Nous avons effectué un test T de Student pour des échantillons indépendants par groupes, nous permettant de comparer la différence entre les sujets DM1 altérés sur le plan cognitif et les sujets DM1 non-altérés (d'un point de vue de l'intelligence globale, puis du point de vue des capacités exécutives). Les variables dépendantes sont les moyennes des scores à l'échelle du WHOQOL-26 et ses 4 domaines. Les variables de classement sont :

- 1- Score au MMSE (sous-groupe de sujets dont la note est inférieure à 27 vs sous-groupe de sujets dont la note est supérieure ou égale à 27) ;

2- Score à la BREF (sous-groupe de sujets dont la note est inférieure à 16 vs sous-groupe de sujets dont la note est supérieure ou égale à 16).

Les résultats sont les suivants :

- En ce qui concerne le MMSE, nous n'observons aucune différence significative entre les deux sous-groupes.
- En ce qui concerne la BREF, nous n'observons aucune différence significative entre les deux sous-groupes.

IV.6.5. L'impact de l'adaptation sociale sur la qualité de vie dans la DM1

[Pour rappel : en ce qui concerne l'échelle d'adaptation sociale SAS-SR, plus le score est élevé, moins bonne est l'adaptation.]

Tableau IV.25. : Etudes de corrélations entre la qualité de vie et les évaluations de l'adaptation sociale pour le groupe DM1 (N=41)

WHOQOL-26	Score total	Physique	Psycho	Rel. Sociales	Environnement
SAS-R Score global	-0,600	-0,243	-0,302	-0,395	-0,683
Activité pro	-0,382	-0,188	-0,324	-0,393	-0,407
Etudiants	-0,116	-0,058	-0,261	-0,265	0,116
Vie sociale-Loisirs	-0,645	-0,306	-0,342	-0,645	-0,587
Vivant seul	0,307	0,366	0,166	0,121	0,410
Famille (hors foyer)	-0,181	-0,054	-0,171	-0,028	-0,195
Famille "sent. abandon"	-0,216	-0,050	0,057	-0,161	-0,417
Couple	-0,600	-0,074	-0,528	-0,817	-0,362
Enfants	-0,180	-0,541	-0,301	0,077	-0,468
Foyer familial	-0,280	0,213	-0,320	-0,224	-0,168
Situation matérielle	-0,426	-0,461	-0,184	-0,009	-0,621

En rouge les corrélations significatives ($p < 0,05$)

Pour le groupe DM1, l'étude de corrélations de rangs de Spearman révèle que (cf. Tableau IV.25.) :

- Le **score total de la QDV** est inversement corrélé au score global de la SAS-SR ($p < 0,01$), aux domaines de « la vie sociale et des activités de loisirs » ($p < 0,01$), de « la vie de couple » ($p < 0,05$) et de « la situation matérielle » ($p < 0,05$) de la SAS-SR.
- le **domaine « physique » de la QDV** est inversement corrélé au domaine de « la situation matérielle » ($p < 0,05$) de la SAS-SR.
- le **domaine « psychologique »** de la QDV est négativement corrélé au domaine « vie de couple » ($p < 0,05$) de la SAS-SR.
- le **domaine « relations sociales » de la QDV** est négativement corrélé au score global de la SAS-SR ($p < 0,05$), ainsi qu'aux domaines « vie sociale-loisirs » ($p < 0,01$) et « vie de couple » ($p < 0,01$) de la SAS-SR.

- le **domaine « environnement » de la QDV** est négativement corrélé au score global de la SAS-SR ($p < 0,01$), ainsi qu'aux domaines « vie sociale-loisirs » ($p < 0,01$), « sentiment d'abandon familial » ($p < 0,05$) et « situation matérielle » ($p < 0,01$).

IV.6.6. Synthèse des études de corrélation avec la qualité de vie dans la DM1

Pour le groupe DM1, nous avons effectué une analyse de régression multiple « pas-à-pas ascendante » entre la variable expliquée « WHOQOL-26 Total » et les covariables que nous avons précédemment observées comme lui étant significativement corrélées : le score global de la SAS-SR ; les domaines « Vie sociale – Loisirs », « vie de Couple » et « Situation matérielle » de la SAS-SR ; les dimensions « perte de contrôle émotionnel » et « émoussement affectif » de l'échelle d'humeur dépressive ; la dépression (MADRS) ; l'anxiété-état et trait (STAI), l'estime de soi (SEI) ; le coping « centré sur le problème » ; l'âge des sujets ; la durée de la maladie ; et l'échelle de handicap MDRS.

Les résultats de l'analyse sont les suivants :

WHOQOL-26 score total

Etape 1 : WCC Problème	r= ,799
Etape 2 : Vie sociale-L	r= ,932
Etape 3 : STAI Y-Trait	r= ,944
Etape 4 : EHD Dyscont	r= ,958
Etape 5 : Situation mat	r= ,973
Etape 6 : SEI	r= ,982

Résultats Régress. Multiple (étape 6 , sol. finale)

[pas d'autre F d'inclusion au seuil spécifié](#)

Var dép. : Whoqol-26 tota R Multiple = ,98249479 F = 18,54342

R²= ,96529600 dl = 6,40

R² ajusté = ,91324001 p = ,006896

Conclusion intermédiaire : pour le groupe DM1, la satisfaction de la qualité de vie dans les domaines « psychologique » et « physique » est significativement moins bonne que pour les domaines des « relations sociales » et de « l'environnement ». Toujours dans l'échantillon DM1, la qualité de vie globale, ainsi que les domaines « psychologique » et « physique » sont significativement altérés par rapport au groupe contrôle. En revanche, il n'y a pas de différence significative de la perception de la QDV entre les deux groupes de patients.

A la fois la durée de la maladie, le degré de handicap fonctionnel, d'une part, et, la dépression, l'anxiété et une diminution de l'estime de soi, d'autre part, sont associés à une diminution de la qualité de vie dans la plupart de ses domaines. Le diagnostic de dépression majeure est associé à une moins bonne qualité de vie globale, et dans les domaines « psychologique » et « relations sociales » ; en cela, l'intensité de « l'émoussement affectif »

est plus proche du diagnostic de dépression, dans son impact sur la QDV, que de l'intensité de la dépression.

Inversement, l'utilisation de coping « centré sur le problème » favorise un meilleur sentiment de QDV global et dans la plupart de ses domaines.

Les aspects cognitifs semblent très peu impliqués dans l'augmentation ou la diminution de la qualité de vie.

Enfin, une moins bonne adaptation sociale est associée à une diminution de la qualité de vie, surtout en ce qui concerne le score global, la qualité des relations conjugales, la situation financière et les relations sociales.

IV.7. Relations entre fatigue, énergie, somnolence et les autres variables psychologiques

IV.7.1. Résultats descriptifs de la fatigue, l'énergie et la somnolence

Tableau IV.26. : Moyennes des résultats aux évaluations de la fatigue, de l'énergie et de la somnolence des 3 groupes

	DM1 N=41	FSH N=19	Contrôle N=20
Epworth			
Moyenne	8,95	8,8	7,1
Ecart-type	4,54	4,36	3,69
EVA-1 Fatigue			
Moyenne	23,90‡	15,3	16,6
Ecart-type	15,57	12,63	12,76
EVA-2 Fatigue			
Moyenne	25,70‡	17,8	15,6
Ecart-type	20,75	15,81	12,77
EVA-1 Energie			
Moyenne	37,72†	54,4	54,0
Ecart-type	26,40	22,55	20,31
EVA-2 Energie			
Moyenne	40,07	47,2	48,5
Ecart-type	29,33	20,08	24,41
KFSS			
Moyenne	4,69†	4,8*	3,3
Ecart-type	1,53	1,54	1,03
SF-36 Energie			
Moyenne	37,50†	43,1*	56,0
Ecart-type	20,75	17,58	14,65

‡ Différences significatives entre groupe DM1 et groupe FSH ($p < 0,05$)

† Différences significatives entre groupe DM1 et groupe contrôle ($p < 0,05$)

* Différences significatives entre groupe FSH et groupe contrôle ($p < 0,05$)

Pour le groupe DM1 (N=41), la moyenne des scores de fatigue subjective (échelle KFSS) est égale à 4,69 ; 28 sujets présentent un score de fatigue excessive (68,3% de l'échantillon).

La moyenne des scores d'énergie (SF-36 « Energie ») est égale à 37,50.

La moyenne des scores de somnolence (échelle d'Epworth) est égale à 8,95 ; si l'on retient le seuil d'une note ≥ 11 comme seuil discriminant un sujet somnolent d'un sujet non-somnolent, 9 sujets présentent une somnolence diurne (21,95%).

La moyenne des scores de fatigue en début de séance (EVA-1 Fatigue) est égale à 23,90 sur 100.

La moyenne des scores de fatigue en fin de séance (EVA-2 Fatigue) est égale à 25,70. Nous avons effectué un test T de Student entre les scores d'EVA-1 et EVA-2 Fatigue. Il n'y a pas de différence significative entre les moyennes des sujets à ces deux évaluations ($p = 0,29$).

La moyenne des scores d'énergie en début de séance (EVA-1 Energie) est égale à 37,72 sur 100.

La moyenne des scores d'énergie en fin de séance (EVA-2 Energie) est égale à 40,07. Nous avons effectué un test T de Student entre les scores d'EVA-1 et EVA-2 Energie. Il n'y a pas de différence significative entre les moyennes des sujets à ces deux évaluations ($p = 0,51$).

Pour le groupe FSH (N=19), la moyenne des scores de fatigue subjective (échelle KFSS) est égale à 4,8 ; 12 sujets présentent un score de fatigue excessive (63,16% de l'échantillon).

La moyenne des scores d'énergie (SF-36 « Energie ») est égale à 43,1.

La moyenne des scores de somnolence (échelle d'Epworth) est égale à 8,8 ; si l'on retient le seuil d'une note ≥ 11 comme seuil discriminant un sujet somnolent d'un sujet non-somnolent, 9 sujets présentent une somnolence diurne (35,3%).

La moyenne des scores de fatigue en début de séance (EVA-1 Fatigue) est égale à 15,3 sur 100.

La moyenne des scores de fatigue en fin de séance (EVA-2 Fatigue) est égale à 17,8. Nous avons effectué un test T de Student entre les scores d'EVA-1 et EVA-2 Fatigue. Il n'y a pas de différence significative entre les moyennes des sujets à ces deux évaluations ($p = 0,10$).

La moyenne des scores d'énergie en début de séance (EVA-1 Energie) est égale à 54,4 sur 100.

La moyenne des scores d'énergie en fin de séance (EVA-2 Energie) est égale à 47,2. Nous avons effectué un test T de Student entre les scores d'EVA-1 et EVA-2 Energie. Il existe une différence significative entre les moyennes des sujets à ces deux évaluations ($p = 0,05$).

Pour le groupe contrôle (N=20), la moyenne des scores de fatigue subjective (échelle KFSS) est égale à 3,3 ; 4 sujets présentent un score de fatigue excessive (20% de l'échantillon).

La moyenne des scores d'énergie (SF-36 « Energie ») est égale à 56.

La moyenne des scores de somnolence (échelle d'Epworth) est égale à 7,1 ; si l'on retient le seuil d'une note ≥ 11 comme seuil discriminant un sujet somnolent d'un sujet non-somnolent, 4 sujets présentent une somnolence diurne (20%).

La moyenne des scores de fatigue en début de séance (EVA-1 Fatigue) est égale à 16,6 sur 100.

La moyenne des scores de fatigue en fin de séance (EVA-2 Fatigue) est égale à 15,6. Nous avons effectué un test T de Student entre les scores d'EVA-1 et EVA-2 Fatigue. Il n'y a pas de différence significative entre les moyennes des sujets à ces deux évaluations ($p = 0,73$).

La moyenne des scores d'énergie en début de séance (EVA-1 Energie) est égale à 54 sur 100.

La moyenne des scores d'énergie en fin de séance (EVA-2 Energie) est égale à 48,5. Nous avons effectué un test T de Student entre les scores d'EVA-1 et EVA-2 Energie. Il n'y a pas de différence significative entre les moyennes des sujets à ces deux évaluations ($p = 0,34$).

Nous avons effectué un test U de Mann-Whitney afin de comparer les résultats des 3 groupes sur les variables somnolence (échelle d'Epworth), impact de la fatigue subjective sur la vie quotidienne (KFSS), sentiment de fatigue en début et fin d'évaluations (EVA 1 et 2 – Fatigue), sentiment d'énergie en début et fin d'évaluations (EVA 1 et 2 – Energie), et sur l'intensité du sentiment d'énergie dans la période des évaluations (SF-36 Energie).

Selon les résultats, la fatigue subjective (KFSS) est significativement plus élevée dans le groupe DM1 par rapport au groupe contrôle ($p < 0,05$) ; tandis que l'énergie globale (SF-36) et l'énergie en début d'évaluation (EVA-1 Energie) sont significativement moindres que dans le groupe contrôle. Les niveaux de fatigue instantanée de début et de fin d'évaluation (EVA-1 et 2 Fatigue) sont significativement plus élevés pour le groupe DM1 par rapport au groupe FSH.

Enfin, le niveau de fatigue subjective (KFSS) est significativement plus élevé dans le groupe FSH que dans le groupe contrôle ; de plus, le niveau d'énergie (SF-36) est significativement inférieur dans le groupe FSH par rapport au groupe contrôle.

Dans **l'échelle de fatigue subjective** KFSS, l'item 8 est le suivant : « la fatigue est un des trois symptômes les plus invalidants de ma maladie ». L'échelle de Likert s'étend de 1 à 7 ; le score moyen est donc 4. Nous avons pensé qu'un score ≥ 5 pouvait être considéré comme une réponse positive. Ainsi, pour les groupes DM1, le nombre de sujets ayant répondu positivement à cet item est 28, soit 68,3% de l'échantillon. Pour le groupe FSH, le nombre de sujets ayant répondu positivement à cet item est 11, soit 57,9% de l'échantillon.

Nous avons développé un système pour évaluer la « **fatigabilité cognitive** » au cours du test d'attention concentrée d2. Puisque la difficulté reste la même tout le long du test, nous faisons l'hypothèse que des modifications significatives entre le début et la fin de ce test seront imputables à la fatigue. Nous avons évalué les modifications comportementales des sujets sur 2 performances : le nombre d'items bruts traités (« d2 GZ Fat. ») et le nombre d'erreurs effectuées (« d2 F Fat. »). Cette comparaison statistique a été effectuée par un test T de Student.

Pour le groupe DM1, il n'y a aucune différence significative entre les performances de début et de fin de test ($p > 0,05$).

Pour le groupe FSH, il n'y a aucune différence significative entre les performances de début et de fin de test ($p > 0,05$).

Pour le groupe contrôle, nous observons une réduction significative du nombre d'items traités entre le début et la fin du test d2 ($p = 0,014$) ; mais pas de différence en ce qui concerne le nombre d'erreurs.

IV.7.2. Quels sont les facteurs mis en jeu dans la fatigue subjective ?

Dans le groupe DM1, nous avons étudié les coefficients de corrélations de rangs de Spearman entre la variable dépendante KFSS-score total et les différentes variables indépendantes de notre étude.

Tableau IV.27. : Etude de corrélations entre la fatigue subjective et les données démographiques, génétiques, cliniques et la somnolence dans la DM1

KFSS &	N	niv. p	R
Age	41	0,059	0,297
CTG	37	0,523	0,109
Durée maladie	38	0,069	0,298
Age de début	38	0,909	-0,019
Années Scolarité	41	0,427	-0,128
Boston	41	0,034	0,332
MDRS	41	0,398	0,136
Epworth	41	0,034	0,332

En rouge les corrélations significatives ($p < 0,05$)

Tableau IV.28. : Etude de corrélations entre la fatigue subjective et les évaluations psychopathologiques

KFSS &	N	niv. p	R
LARS	37	0,892	0,023
EHD Dyscontrôle	38	0,008	0,423
EHD Eroussement	38	0,423	0,134
MADRS	41	0,004	0,443
STAI (Etat)	35	0,039	0,350
STAI (Trait)	35	0,002	0,513
SEI	34	0,167	-0,243
WCC Problème	33	0,063	-0,327
WCC Emotion	33	0,291	0,190
WCC Social	33	0,423	0,144

En rouge les corrélations significatives ($p < 0,05$)

Tableau IV.29. : Etude de corrélations entre la fatigue subjective et les évaluations neuropsychologiques

KFSS &	N	niv. p	R
MMSE	41	0,433	-0,126
BREF	32	0,270	-0,201
STROOP Mot	41	0,578	-0,090
STROOP Couleur	41	0,023	-0,353
STROOP Couleur/Mot	41	0,291	-0,169
Mémoire chiffres	41	0,748	-0,052
Mem. Chiffres Endroit	41	0,705	0,061
Mem. Chiffres Envers	41	0,642	-0,075
TMT score A	40	0,062	-0,298
TMT score B	41	0,058	-0,299
D2 GZ(RP)	23	0,232	0,259
D2 F(%)	23	0,678	0,092
D2 F2	23	0,770	-0,065
D2 KL(RP)	23	0,562	0,128

En rouge les corrélations significatives ($p < 0,05$)

Les résultats principaux sont les suivants :

- La fatigue subjective est significativement corrélée avec le degré de handicap fonctionnel (Boston) et la somnolence ($p < 0,05$).
- La fatigue subjective est significativement corrélée à l'intensité de la dépression (MADRS), de l'anxiété-état et de l'anxiété-trait (STAI), et de la dimension « perte de contrôle émotionnelle ».

- la fatigue subjective est inversement corrélée à la réussite au subtest « Couleur » du test de STROOP ($p < 0,05$).

Pour le groupe DM1, nous avons effectué une analyse de régression multiple « pas-à-pas ascendante » entre la variable expliquée « KFSS- score Total » et les covariables que nous avons précédemment observées comme lui étant significativement corrélées : échelle de handicap fonctionnel Boston ; échelle de somnolence Epworth ; la dimension « perte de contrôle émotionnel » de l'EHD ; l'intensité de la dépression évaluée par la MADRS ; les niveaux d'anxiété-état et trait (STAI) ; et le subtest « Couleur » du test de Stroop.

Les résultats de l'analyse démontrent que les résultats à la STAI (trait), au subtest couleur du STROOP, à l'échelle fonctionnelle de Boston et à l'échelle de somnolence d'Epworth expliquent 73% du score total de fatigue de l'échelle KFSS (*cf.* Annexe 13).

IV.7.3. Quel est l'impact de la fatigue subjective sur l'adaptation sociale et la qualité de vie, dans la DM1 ?

Nous avons étudié les coefficients de corrélations de rangs de Spearman entre la variable dépendante KFSS-score total et les scores aux échelles de qualité de vie (WHOQOL-26) et d'adaptation sociale (SAS-SR) comme variables indépendantes.

Tableau IV.30. : Etude de corrélation entre la qualité de vie, l'adaptation sociale et la fatigue subjective

KFSS &	R	niv. P
Whoqol-26 total	-0,547	0,001
W-26 Physique	-0,532	0,001
W-26 Psycho	-0,197	0,256
W-26 sociales	-0,433	0,011
W-26 Environment	-0,381	0,024
SAS-R Score global	0,395	0,023
SAS-SR Activité	0,202	0,367
SAS-SR Etudiants	-0,203	0,700
SAS-SR Vie sociale-Loisirs	0,513	0,002
SAS-SR Vivant seul	-0,091	0,712
SAS-SR Famille "sent. abandon"	0,337	0,064
SAS-SR Famille "laissé tombé"	0,071	0,688
SAS-SR Couple	0,418	0,095
SAS-SR Enfants	0,166	0,607
SAS-SR Foyer familail	0,066	0,777
SAS-SR Situation matérielle	0,228	0,194

En rouge les corrélations significatives ($p < 0,05$)

Les résultats pour le groupe DM1 sont les suivants :

- la fatigue subjective est négativement corrélée avec la qualité de vie globale, ainsi que les domaines « physique », « relations sociales » et « environnement du sujet » de la QDV ($p < 0,05$). Ainsi, plus les sujets se sentent fatigués, moins bonne est leur qualité de vie.
- la fatigue subjective est corrélée au score global d'adaptation sociale et au domaine de « la vie sociale et activités de loisirs » ($p < 0,05$). Ainsi, plus les sujets sont fatigués, moins bonne est leur adaptation sociale.

Conclusion intermédiaire : nous observons une fatigue subjective plus intense et une énergie moindre pour les deux groupes « patients » par rapport au groupe contrôle. Mais il n'y a pas de « fatigabilité subjective » dans le groupe DM1, tandis que le groupe FSH connaît une réduction de l'énergie entre le début et la fin des tests. Pas de fatigabilité cognitive au d2 pour les deux groupes « patients ». Pour le groupe contrôle, nous observons une fatigabilité cognitive en termes de diminution de la performance quantitative.

La fatigue subjective, dans le groupe DM1, est corrélée au degré de handicap, à la somnolence, à la dépression et à l'anxiété ; la sphère cognitive est, quant à elle, sous-représentée.

La fatigue subjective a un impact négatif sur la qualité de vie et l'adaptation sociale, chez les sujets du groupe DM1.

V. DISCUSSION

Notre étude porte sur l'impact des facteurs psychopathologiques et neuropsychologiques dans l'adaptation à la maladie neuromusculaire, spécifiquement à la maladie de Steinert, dans les formes de l'adulte. Cette approche nécessite de se poser un certain nombre de questions générales : quelle est la valeur prédictive des composantes³¹ de la maladie sur les facteurs psychopathologiques et neuropsychologiques des sujets ? A leur tour, quel est l'impact des facteurs psychopathologiques et neuropsychologiques sur l'adaptation à la maladie ? Ces facteurs psychologiques, sont-ils plus altérés que dans une autre maladie neuromusculaire telle que la FSH, relativement similaire ?

Pour répondre à ces questions, nous avons formulé un certain nombre d'hypothèses générales et spécifiques (chapitre II), fondées sur les réflexions les plus finalisées de la littérature actuelle et nous avons constitué un protocole d'évaluations (chapitre III).

L'analyse statistique (chapitre IV) des réponses des sujets aux différentes évaluations apporte un éclairage sur les conséquences psychologiques de la maladie de Steinert et sur l'impact de ces facteurs psychopathologiques et neuropsychologiques sur l'adaptation à la maladie et le bien-être global de ces personnes.

³¹ Degré d'atteinte de handicap, nombre de répétition de mutation pathogènes, durée de la maladie, etc.

1. Les facteurs neuropsychologiques

Les résultats de notre étude indiquent, dans une population de sujets adultes atteints des formes « juvénile » et « classique » de la DM1, un **niveau intellectuel global** moyen dans la norme inférieure, significativement inférieur à un groupe témoin de patients atteints de myopathie FSH et à un groupe contrôle composé de sujets sains.

Ces résultats sont compatibles avec de nombreux travaux, dans lesquels les auteurs ne retrouvent pas, ou peu de sujets altérés sur le plan intellectuel global (Bungener *et al.*, 1996b : QI au PM 38 ; Meola *et al.*, 1999 : MMSE).

Néanmoins, certains auteurs observent aussi des sujets DM1 avec des niveaux intellectuels sous la norme (Bachmann *et al.*, 1996 ; Modoni *et al.*, 2004 : des groupes obtiennent des moyennes entre 24 et 27 au test du MMSE). Nous pensons que la différence entre ces études réside dans un biais de recrutement des sujets. En effet, les études qui relèvent les scores moyens les plus bas sont constituées de patients présentant des handicaps multiples, alors que les autres ont évalué des patients avec des handicaps légers ou modérés (à la fois cliniquement et sur le *nCTG*). Ceci est confirmé par les résultats de notre étude. Nous avons évalué un échantillon de sujets très hétérogènes sur le plan clinique. Nous observons 10 sujets (sur 41) présentant une altération cognitive (24,4%), dont 2 présentant une démence (4,88%). De plus, les scores au MMSE sont inversement corrélés au *nCTG* et significativement corrélés au nombre d'années d'études et à l'âge d'apparition de la maladie. En revanche, nous n'observons pas, dans notre étude, d'effet significatif du parent transmetteur ($p = 0,51$; $F = 1,33$).

Il semble se produire le schéma suivant :

$nCTG (\uparrow) \rightarrow \text{début maladie} (\downarrow) \rightarrow \text{niveau intellectuel global} (\downarrow) \leftrightarrow \text{scolarité} (\downarrow)$
--

Ce schéma s'inscrit dans la logique d'un continuum (Staeyert *et al.*, 1997 ; Goossens *et al.*, 2000) entre les différentes formes de la maladie, qui va d'un retard mental profond dans la forme congénitale, à une intelligence globale subnormale avec profil dysharmonique (différence significative entre les capacités verbales, relativement préservées, et les capacités non-verbales nettement plus déficitaires) dans la forme infantile. Entre ces deux profils, il y aurait une forme intermédiaire : un retard mental modéré (2 DS de la population standard)

avec des déficits cognitifs diffus. Ces différents profils seraient plus ou moins corrélés au *n*CTG.

Pourquoi ne pas avoir évalué le QI des patients dans notre protocole de thèse?

En effet, beaucoup d'auteurs l'ont fait; et certains ont même exclus les QI pathologiques pour explorer les autres fonctions cognitives. Certains chercheurs (Bungener *et al.*, 1996b ; Miaux *et al.*, 1997 ; Rubinzstein *et al.*, 1997) ont utilisé le test de facteur G (*progressive matrices 38* de Raven). Il s'agit d'un test uniquement non-verbal, que nous trouvons saturé sur le plan visuo-spatial. Or, il s'avère que ce qui crée le plus de consensus, c'est justement que la modalité visuo-spatiale, dans un contexte non-verbal, est la plus déficitaire chez les sujets DM1.

Premièrement, nous n'aurions pas exclu ces patients, si nous avions évalué un QI, car, au même titre que pour la dépression, notre objectif principal est d'évaluer tous les sujets qui consultent dans le centre de référence des maladies neuromusculaires. Seuls les sujets trop invalidés, sur le plan moteur ou psychique, pour remplir les questionnaires et répondre à nos questions auraient été exclus ; mais il n'y en a pas eu. Évaluer le QI aurait été d'un très grand intérêt. Et ce, aussi bien pour explorer les corrélations possibles entre les altérations des QI et les troubles psychopathologiques, que pour s'assurer du cadre dans lequel nous allions interpréter les troubles cognitifs spécifiques explorés. Mais, d'un point de vue pratique, ceci aurait été très difficile à réaliser. En effet, très rares sont les patients qui ont eu une évaluation neuropsychologique récente complète. Nous aurions donc dû la réaliser nous-mêmes, en amont ou le jour même de l'inclusion. Or, une évaluation complète et rigoureuse des QI nécessite la passation de la WAIS, qui nécessite en moyenne 1 heure et demie. C'est la limite du temps que nous nous étions fixé pour l'ensemble des évaluations. De plus, même si la participation a été très bonne dans le groupe de DM1, nous avons observé que la qualité de l'attention, de la concentration et de la motivation diminuait significativement au-delà de 1 heure, en dépit des pauses proposées et/ou observées. Enfin, depuis 1999, à notre connaissance, il n'y a plus eu d'étude du niveau global d'intelligence (sauf avec MMSE), mais plutôt l'utilisation de batteries étendues de tests neuropsychologiques spécifiques.

Dans les formes de l'adulte de la DM1, et il est admis que, dans un contexte d'intelligence normale ou subnormale, certaines altérations spécifiques sont retrouvées (*cf.* II.3.).

Dans notre étude aussi, les **fonctions dites « frontales »**, évaluées par la Batterie rapide d'évaluation frontale (BREF), sont significativement altérées, par rapport au groupe contrôle de sujets sains. Ceci confirme notre hypothèse. Nous observons près de 41% des sujets ayant des scores pathologiques à cette batterie de tests. Ces résultats appellent toute notre considération, compte-tenu du jeune âge de nos sujets DM1 (m= 36,8).

En revanche, il est plus surprenant qu'il n'y ait pas de différence significative entre les sujets DM1 et les sujets FSH, sur ce test. Les sujets FSH (m= 46) sont certes significativement plus âgés que les sujets DM1 (m= 36,8), et plus invalidés sur le plan fonctionnel ; mais ces facteurs ne semblent pas pouvoir expliquer entièrement de tels résultats (35% des sujets du groupe FSH présentent un score pathologique à la BREF).

Une étude récente (Sistiaga *et al.*, 2009a) montre que, pris dans sa globalité, le groupe de patients atteints de FSH présente une intelligence globale normale, mais que des répétitions de *Knpl* inférieures à 24Kb étaient corrélées à des scores de QI significativement inférieurs aux sujets ayant des répétitions de *Knpl* supérieures à 24Kb. Ces résultats sont intéressants, puisqu'ils permettent de faire l'hypothèse d'un génotype-phénotype cognitif proche de celui de la DM1, c'est-à-dire des profils intellectuels plus ou moins altérés selon l'ampleur de la mutation génétique. Mais dans cette étude, si les deux groupes de patients FSH (divisés selon le nombre de répétitions : $\leq 24\text{Kb}$ et $> 24\text{Kb}$) obtiennent des scores aux tests de QI significativement différents, ils restent cependant tous dans la norme - il ne s'agirait donc pas d'un profil aussi altéré que celui des formes infantiles ou congénitales de la DM1 (dans ces formes de la DM1, les scores de QI s'échelonnent entre 50 et 97, selon la forme et les études : Steyaert *et al.*, 1997 ; Goosens *et al.*, 2000).

Toujours dans l'étude de Sistiaga *et al.*, les autres tests (attention, mémoire, praxies constructives et fonctions exécutives diverses) ne présentent pas de différences significatives entre les deux groupes ; il n'y a donc pas de preuve pour un déficit cognitif plus subtil et particulier, comme c'est le cas dans la forme adulte de la DM1.

Nous n'avons pas pu tester l'hypothèse d'un lien entre répétition de *Knpl* et scores de QI, car notre échantillon est trop petit pour être divisé en sous-groupes (4 sujets seulement présentent des répétitions de *Knpl* inférieurs à 24Kb). Néanmoins, dans notre étude sur 19 sujets atteints de FSH, aucune évaluation neuropsychologique n'est corrélée avec le nombre de répétitions de *Knpl*. De plus, les scores à la BREF ne sont corrélés à aucune donnée démographique, génétique ou fonctionnelle.

Cependant, à la lumière des résultats présents sur les fonctions exécutives (moyenne du groupe FSH à la BREF = 15,9), nous pensons qu'il serait intéressant de poursuivre l'évaluation des fonctions cognitives dans la FSH, avec un échantillon plus important.

Les sujets DM1 de notre étude obtiennent des scores significativement inférieurs au groupe contrôle, en ce qui concerne la tâche simple de lecture des mots du test de Stroop. Ces résultats montrent des difficultés dans les tâches automatiques de lecture. Cependant, cette moyenne se situe juste en-dessous de la norme. En revanche, on observe une réduction des moyennes au fur et à mesure que la complexité des tâches augmente ; de même, on observe une augmentation du nombre de sujets DM1 présentant des scores pathologiques au fur et à mesure de la complexité des tâches (« STROOP Couleur » puis « tâche d'interférence »). Ces résultats sont en faveur d'une altération de la capacité d'inhibition.

Si les moyennes des scores des sujets DM1 au TMT-A et au TMT-B sont toutes deux dans la norme, nous observons une différence significative entre ces deux données. La moyenne des scores au TMT-B est significativement inférieure à celles du TMT-A. Ces deux subtests sont significativement inférieurs aux résultats des deux autres groupes. Ces résultats sont en faveur d'une tendance à l'altération de la flexibilité mentale.

Capacité d'inhibition et flexibilité mentale sont deux processus exécutifs, sous-tendus par les lobes préfrontaux. Leur altération spécifique est compatible avec, à la fois nos hypothèses, et la majorité des études sur le fonctionnement cognitif des sujets DM1, dans les formes de l'adulte (cf. chapitre II). Parmi les subtests de la BREF, la flexibilité mentale (avec l'élaboration conceptuelle) est la fonction frontale la plus échouée, chez les sujets DM1.

Nous observons également une altération significative des capacités d'attention, évaluées dans un contexte de mémoire verbale à court-terme, aussi bien par rapport à la norme que par rapport aux autres groupes. Les résultats de ce test sont altérés aussi bien en condition simple (« Endroit ») qu'en condition plus complexe (« Envers »).

Les résultats au test d2 mettent en avant un déficit de l'attention concentrée. Les sujets présentent notamment un déficit très important en ce qui concerne l'Indice de Performance Quantitative. Il s'agit d'un indice de stimulation cognitive induite par l'environnement visuel. Près de 83% des sujets DM1 échouent à cette tâche. Le contrôle cognitif, lui, est opérant ; les sujets font peu d'erreurs.

Ces résultats au test de Mémoire des chiffres, et ceux au test d'attention concentrée ne sont pas en faveur d'une altération spécifique des fonctions exécutives, mais plutôt d'un déficit attentionnel global. Néanmoins, quand le rapport quantité/qualité est significativement altéré

au test du d2, il s'agit le plus souvent d'une saturation des capacités exécutives. Si l'une des deux composantes doit être préservée, c'est alors au détriment de l'autre. Nous verrons ultérieurement comment, lorsque la capacité cognitive du sujet est débordée, celui-ci doit faire des choix – plus ou moins conscients – pour ne pas « s'écrouler ».

Les tests impliquant des **processus exécutifs** (SROOP Couleur du Mot et TMT-B) sont à la fois indépendants du *n*CTG et corrélés à l'âge des sujets ; ainsi qu'à la durée de la maladie, pour le TMT-B. Ces résultats vont dans le sens d'une atteinte progressive et sélective des régions les plus antérieures du système nerveux, au fur et à mesure de l'évolution de la maladie (fonctions exécutives).

L'hypothèse d'une dégénérescence cérébrale a été avancée par plusieurs auteurs, notamment en termes de démences fronto-temporales spécifiques (Sansone *et al.*, 2007 ; Modoni *et al.*, 2008). Modoni *et al.* (2004) soutiennent cette hypothèse, en précisant que le déclin cognitif, dans les formes de l'adulte, serait d'abord frontal puis temporel. Grâce à une étude longitudinale, ils étayaient cette hypothèse quatre ans plus tard (Modoni *et al.*, 2008). En effet, ces chercheurs ont relevé une baisse significative des performances des patients dans les tests évaluant les capacités verbales (fluences sémantiques et nomination de noms et de verbes), et une tendance à une réduction des performances aux tests mesurant les fonctions exécutives (une épreuve de double-tâche et le nombre d'erreurs au Stroop). Or, ces mêmes patients obtiennent des résultats identiques (voire meilleurs) que lors de la première évaluation dans les autres domaines tels que mémoire, raisonnement visuel (Progressive Matrices de Raven) et MMSE. De plus, le déclin cognitif n'est pas corrélé au *n*CTG mais à l'âge des patients. Ils postulent ainsi l'hypothèse d'une Démence Fronto-Temporale (DFT), qu'il sera nécessaire de tester ultérieurement. Sansone *et al.* (2007), par la réévaluation de 14 patients dans le temps, concluent que les altérations cognitives frontales empirent significativement avec le temps. Mais, pour eux, ce type d'évolution négative ne gagne pas d'autres secteurs de la cognition, pas même les capacités verbales (testées sur plusieurs modalités : mémoire, langage). Notons que les Fluences verbales sont plutôt une évaluation des fonctions exécutives (déficit de génération d'information) qu'une évaluation du langage stricto-sensu.

Notre protocole ne rend pas compte de l'acquisition des connaissances dans la période développementale. Si les capacités intellectuelles globales semblent être corrélées de façon linéaire avec le nombre de *n*CTG, qu'en est-il des fonctions exécutives ? Ce déclin précoce

des facultés exécutives ne nous informe pas sur le développement de ces fonctions, avant le début de la maladie. En effet, le terme de démence implique que le déficit n'apparaisse qu'à l'âge adulte ; non pas dès la période de l'enfance. On sait que dans les formes congénitales et infantiles, le développement intellectuel est anormal, pathologique, ou retardé, dans la plupart des cas. On peut se demander si, dans les formes tardives de la DM1 (« Juvénile » et « Adulte classique »), le développement cognitif (intellectuel global et spécifique) est normal ou pas. Pourrait-il y avoir une « anticipation » du processus cérébral sur le processus musculaire ? En d'autres termes, lorsqu'il y a des éléments cliniques classiques (myotonie, atrophie) suffisamment évidents pour diagnostiquer la maladie et l'étiqueter de telle ou telle forme, où en est le cerveau de son évolutivité ? Pour D'Angelo & Bresolin (2006), il pourrait y avoir deux mécanismes pathogènes distincts, jouant un rôle dans l'implication du SNC chez les patients DM1, avec leurs corrélats cliniques. Premièrement, la présence précoce, dans les tissus du cerveau, d'allèles contenant de très larges répétitions de CTG, pouvant altérer l'expression des gènes régulant les stades ultérieurs du développement cérébral. Ce phénomène pourrait apparaître chez les patients avec de grandes expansions (formes congénitales et certaines formes infantiles), chez qui l'on retrouve des altérations sévères dans toutes les mesures de l'intelligence, ainsi que dans les capacités exécutives et frontales. Deuxièmement, l'augmentation du niveau de très larges CUG *DMPK* ARN, causés par une expansion progressive du trait des CTG dans le cerveau des patients avec forme adulte de la DM1, pourrait affecter de manière spécifique l'épissage des protéines tau dans les neurones du cortex fronto-temporal, produisant ainsi un déclin des fonctions cognitives frontales et temporales corrélé à l'âge, chez les patients DM1 avec de plus petites expansions.

2. L'apathie

Nous avons formulé deux hypothèses quant à l'apathie dans la DM1 :

- 1- Les sujets DM1 auront des scores d'apathie plus importants que les deux autres groupes.
- 2- Il existe une corrélation significative entre les scores d'apathie et les scores d'évaluation cognitive des fonctions exécutives.

Les sujets DM1 sont significativement plus apathiques que les sujets des deux autres groupes. En effet, environ 41% des sujets DM1 sont apathiques (près de 19% des sujets présentent une apathie modérée, et près de 22% présentent une apathie sévère).

De plus, environ 30% des sujets DM1 présentent une tendance à l'apathie. Ces scores sont significativement différents de ceux des autres sujets.

Dans le groupe FSH, 11% des sujets présentent une apathie modérée (8% des sujets FSH présentent une tendance à l'apathie). Aucun sujet ne présente d'apathie sévère.

En ce qui concerne le groupe contrôle de sujets sains, aucun sujet ne présente d'apathie sévère ou modérée (25% des sujets présentent une tendance à l'apathie).

Notre première hypothèse est donc validée.

Ainsi, nous pouvons avancer que l'apathie est un symptôme fréquent et spécifique chez les sujets adultes, atteints de la maladie de Steinert.

L'apathie, dans la DM1, n'est corrélée à aucune variable démographique, génétique ou fonctionnelle.

Elle n'est corrélée à aucun autre facteur psychopathologique de notre étude.

En revanche, les facteurs corrélés significativement à la symptomatologie apathique dans la DM1 sont d'ordre neuropsychologique ; notamment, le niveau global d'intelligence (MMSE) et la capacité de génération d'information, qui est un indice de flexibilité mentale (Fluences verbales de la BREF) : la génération d'information permet, entre autres, d'évaluer les processus stratégiques de récupération des mots en mémoire à long terme.

Que l'apathie soit associée à la symptomatologie neuropsychologique n'a rien d'étonnant. L'apathie est connue pour être l'un des troubles comportementaux les plus représentés dans certaines pathologies neurologiques : accidents vasculaires cérébraux, traumatismes crânio-

cérébraux, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, maladie d'Alzheimer (Burns et al. 1990 ; Starkstein et al. 1992 ; Starkstein et al. 1993 ; Starkstein et al. 1995 ; Levy et al. 199832). De plus, l'apathie est parfois décrite comme l'un des troubles comportementaux du syndrome dysexécutif (Godefroy *et al.*, 2008). Elle est également associée à des déficits cognitifs « frontaux », comme cela a été décrit dans la maladie d'Alzheimer, par Kuzis et al. (1999), ou encore McPherson *et al.* (2002).

Notre seconde hypothèse n'est cependant que partiellement validée. En effet, nous sommes étonnés que l'apathie ne soit pas associée à davantage de facteurs d'ordre exécutif. Il s'agit certainement d'un biais des outils d'évaluation. En effet, l'échelle d'apathie LARS est un outil moderne. Elle permet l'évaluation de l'apathie selon trois composantes distinctes : comportementale, cognitive et émotionnelle. Or, si l'on s'en réfère à la dichotomie illustrée par Damasio dans son ouvrage « L'erreur de Descartes » (1995) : "cognition froide" contre "cognition chaude", nos tests neuropsychologiques sont des tests impliquant les "cognitions froides". Emotions et raisonnement interagissent lors d'un traitement cognitif, comme celui de la prise de décision. Les tests neuropsychologiques que nous avons choisis pour évaluer les capacités cognitives de nos sujets sont certes classiques, mais n'intègrent pas la dimension émotionnelle dans le traitement cognitif évalué.

Gaul *et al.* (2006), ont étudié les capacités de raisonnement, dans la DM1, de manière originale, à l'aide de l'Iowa Gambling Task, (IGT) appelée également tâche du casino (Bechara *et al.*, 2000). Il s'agit d'une mesure sensible du dysfonctionnement du cortex orbitofrontal-préfrontal. Ce test permet de mesurer l'intégration des émotions et des capacités de raisonnement. Il prend la forme d'un jeu de cartes, dans lequel les participants doivent gérer, dans un contexte d'incertitude, des récompenses et des punitions à court et à long-terme. Gaul *et al.* (2006) observent, chez les sujets DM1 adultes, des altérations spécifiques des fonctions exécutives, indépendantes des troubles de l'humeur. Ces altérations sont observées par les auteurs, aussi bien au décours des évaluations par les tests classiques (fluences verbales, test d'apprentissage d'associations de stimuli) qu'à travers les résultats à l'IGT (score significativement inférieur au groupe contrôle de sujets sains).

Comprendre un trouble comme l'apathie renvoie au modèle bioneuropsychosocial. L'apathie reflète l'intrication des facteurs émotionnels, comportementaux et cognitifs, dans un contexte interactif entre le sujet et son environnement social, ainsi que les substrats neurologiques sous-tendent ces différents facteurs. La compréhension de tels phénomènes implique

³² Cités dans Starkstein *et al.*, 2006

l'utilisation d'outils qui soient les plus proches possibles des situations de vie réelles, et qui soient, les plus intégratifs possible. L'Iowa Gambling Task semble mieux répondre à ces critères. Nous pensons qu'à l'instar des études chez les patients cérébrolésés ou chez le sujet sain, l'utilisation de cet outil permettra une meilleure compréhension des rapports émotion-personnalité-cognition, chez les sujets DM1 adultes. Ce test devra être associé à l'évaluation des troubles affectifs, émotionnels, de l'apathie et de la personnalité ; de plus, l'apport de l'imagerie (IRM et IRMf) est important dans de telles études pour comprendre les liens qui peuvent exister entre les lésions (ou les dysfonctionnements comme l'hypodébit sanguin), la cognition et les comportements.

Nous observons, dans notre groupe DM1, une indépendance de l'apathie par rapport à la dépression et à la dimension émotionnelle « émoussement affectif » de l'EHD. En ce qui concerne l'indépendance de l'apathie et de la dépression, les résultats sont compatibles avec ceux obtenus lors de l'étude de validation de la LARS (Sockeel *et al.*, 2006). De plus, nos résultats sont compatibles avec la définition de l'apathie : « l'apathie est un déficit de motivation et/ou un déficit d'initiative, qui n'est pas attribué à un niveau de conscience diminué [...] ou à une détresse émotionnelle particulière ». En revanche, nous aurions pu nous attendre à une corrélation entre l'apathie et l'émoussement ; puisqu'il est fréquent de rencontrer des sujets émoussés qui ne présentent pas de dépression véritable. L'émoussement affectif et l'apathie sont, de plus, des concepts très proches. Or, l'EHD a été construite dans le but d'évaluer « une modification de la perception des émotions » (durant la dernière semaine) par rapport à son état habituel. L'apathie est, quant à elle, un symptôme beaucoup plus stable, plus ancré. Il s'agirait donc de deux processus différents.

Que l'apathie soit, d'une part, associée au niveau intellectuel global et à la flexibilité mentale, et que, d'autre part, elle ne soit pas associée à la symptomatologie affective ou émotionnelle, ces deux faits sont en faveur d'un symptôme primaire, intrinsèque à la DM1, d'origine centrale.

Rubinzstein *et al.* (1998), dans une étude spécifique sur l'apathie dans la DM1 adulte, observent des scores importants d'apathie chez les patients DM1, significativement supérieurs à ceux d'un groupe composé de patients atteints de maladie de Charcot-Marie-Tooth et d'un groupe de sujets sains. Dans leur étude, l'apathie est indépendante de la fatigue, de la

somnolence et de la dépression. Les auteurs concluent donc que l'apathie n'est pas la conséquence d'une maladie évolutive invalidante, mais serait spécifique à la DM1 et d'origine centrale. Nos résultats sont donc similaires.

L'apathie, dans le groupe DM1, n'est pas associée à une diminution de la satisfaction de la qualité de vie ou de l'adaptation sociale. Ces résultats sont intéressants car ils vont à l'encontre de ce que l'on pourrait supposer. Nous pensons qu'il sera nécessaire, par la suite, d'approfondir la réflexion sur ce sujet : la SAS-SR et le WHOQOL-26 sont des auto-évaluations (de l'adaptation sociale et de la QDV). On peut faire l'hypothèse que le sujet apathique – donc un individu qui présente un déficit de motivation et d'implication dans les activités sociales ou de plaisir - ne perçoit pas, par définition, l'appauvrissement de ses rapports sociaux et/ou de sa qualité de vie. Des recherches complémentaires seront nécessaires, notamment en étudiant les liens entre apathie, conscience des troubles et qualité de vie. Des relations entre l'anosognosie, des troubles « frontaux » cognitifs et des symptômes frontaux comportementaux (comme l'indifférence) ont notamment été souligné dans la maladie d'Alzheimer (Michon *et al.*, 1994 ; Starkstein *et al.*, 1995) ou les démences frontotemporales (Mendez et Shapira, 2005). De plus, des déficits majeurs de la métacognition ont été objectivés chez des patients atteints de Démence Fronto-Temporale (Eslinger *et al.*, 2005). Parmi ces patients, ce sont les patients avec les altérations sociales et dysexécutives les plus marquées qui étaient les plus anosognosiques. Ces patients n'avaient pas conscience des changements apparus dans leur comportement, et ils avaient tendance à surestimer leurs capacités émotionnelles, sociales et cognitives.

L'absence de conscience des troubles « inscrit aussi une [...] différence entre apathie d'origine neurologique et dépression, qui peut se formuler comme une opposition entre inconscience du trouble pour l'une et conscience douloureuse de celui-ci pour l'autre. [...] Un patient affecté de dépression exprime des idées négatives sur lui-même et son futur, alors qu'un patient dont l'apathie est neurologiquement déterminée accorde moins, voire pas d'importance à sa condition actuelle et à venir. [...] En résumé, le patient déprimé peut être apathique, mais l'apathie n'est pas la dépression » (Cretin *et al.*, 2010).

Nous retrouvons, en revanche, dans le groupe de sujets FSH, une association entre l'apathie et l'émoussement affectif (sous forme de tendance à la significativité), ainsi qu'une corrélation significative entre l'apathie et la dépression. Le niveau moyen d'apathie du groupe FSH est significativement inférieur à celui du groupe DM1. De plus, les sujets FSH les plus apathiques

n'ont « qu'une apathie modérée ». Ainsi, nous pensons que, dans la FSH, l'apathie n'est pas un symptôme d'origine centrale. Il s'agit plutôt d'une composante émotionnelle et comportementale de la dépression.

Dans notre groupe de sujets DM1, l'apathie est fréquente (41% des sujets ont une apathie modérée à sévère). Dans ce contexte, on peut faire l'hypothèse que si un sujet DM1 est déprimé, l'apathie sera une entrave à la tentative de déploiement de ressources (comme la recherche de soutien social, avoir des loisirs). Malgré l'absence de corrélation statistique entre dépression et apathie, et étant conscients des différences existant entre ces deux syndromes, nous pensons néanmoins que l'apathie, si elle est associée à la dépression chez un même sujet, est un facteur potentiel d'aggravation de la dépression, en cela qu'elle prive le sujet de toute critique de son état, et de la motivation nécessaire pour entreprendre une démarche active afin d'affronter son état thymique.

3. Les facteurs émotionnels et thymiques selon le MINI, la MADRS et l'EHD

A- Dépression, anxiété et troubles émotionnels

En ce qui concerne le diagnostic d'épisode dépressif majeur actuel, 9 sujets DM1 (22%) sont déprimés ; 1 sujet FSH est déprimé ; aucun sujet sain n'est déprimé.

Il y a donc neuf fois plus de sujets DM1 qui présentent un épisode dépressif majeur actuel, par rapport au groupe FSH.

En revanche, l'intensité dépressive des patients DM1 est relativement modérée. En effet, d'un point de vue dimensionnel, sur l'échelle MADRS, un seul sujet DM1 présente une dépression dite « sévère ». Il n'y a pas de différence significative entre la moyenne de dépression du groupe DM1 (m= 10) et celle du groupe FSH (m= 7). Les sujets du groupe DM1 sont significativement plus altérés que les sujets sains du groupe contrôle (m= 6,1). Les scores de dépression des groupes FSH et sujets sains sont statistiquement similaires.

Certaines études sur la DM1 (Cuthill *et al.*, 1988 ; Bungener *et al.*, 1996b ; Rubinsztein *et al.*, 1998 ; Meola *et al.*, 2003 ; Kalkman *et al.*, 2006 ; Antonini *et al.*, 2006) évoquent justement une tendance dépressive ou une « légère symptomatologie dépressive », sans présenter de véritable état dépressif. Ces auteurs observent un nombre important de sujets présentant un déficit émotionnel, avec une dépression légère à modérée. Nos résultats sont compatibles avec ces descriptions : si nous observons (sur l'échelle MADRS) un score de dépression chez 26,8% des sujets du groupe DM1, contre seulement 15,8% des sujets du groupe FSH, les moyennes des deux groupes à cette échelle ne diffèrent pas significativement.

D'après les auteurs précédemment cités, la symptomatologie dépressive serait constituée d'« [...] un déficit émotionnel significativement plus important qui se traduit par un manque d'expressivité émotionnelle, une humeur monotone et une diminution de l'initiative à entreprendre des activités agréables » (Bungener *et al.*, 1996b). Bungener et ses collaborateurs ont pu définir un tel profil sur la base de plusieurs résultats concomitants : d'une part, un seul sujet (sur 15) remplissait les critères DSM III-R pour un épisode dépressif majeur ; d'autre part, les patients DM1 étaient significativement plus émoussés que les sujets des autres groupes (FSH et contrôles sains).

Nos données sur les dimensions émotionnelles de l'humeur dépressive (échelle d'humeur dépressive) ne sont pas parfaitement identiques à cette étude : les sujets DM1 présentent des

scores, certes, légèrement supérieurs à ceux des groupes FSH et contrôle, en ce qui concerne l'émoussement affectif, mais pas de manière significative. De plus, les trois groupes obtiennent des scores identiques sur les deux dimensions de l'EHD. Ainsi, les deux dimensions émotionnelles de la dépression, émoussement et agitation, sont des symptômes présents dans la population de patients DM1 de notre étude. Cependant, elles ne sont pas des caractéristiques spécifiques de la DM1.

Il n'existe pas de seuils à l'échelle EHD, qui permettrait de définir l'intensité des symptomatologies émotionnelles évaluées chez nos sujets. Néanmoins, nous pouvons souligner que les scores moyens obtenus par les sujets DM1 sont très proches des scores obtenus par les sujets atteints de sclérose en plaques, lors de l'adaptation de cet outil (14,39 pour les sujets SEP contre 14,11 pour les sujets DM1, en ce qui concerne la « perte de contrôle émotionnel » et 6,42 contre 6,89, en ce qui concerne le facteur « émoussement affectif », Radat *et al.*, 2007). Ainsi, bien que la littérature sur la DM1 ait surtout mis l'accent sur la dimension du déficit émotionnel (Bungener *et al.*, 1996b), nos résultats montrent que les sujets DM1 font aussi l'expérience d'un dyscontrôle et d'une hyper-émotionnalité.

Dans la sclérose en plaques, la majorité des études ne retrouve pas de corrélation entre la durée ou la sévérité de la maladie, et la dépression ou les scores des facteurs de l'EHD (Radat *et al.*, 2007 ; Even *et al.*, 1999³³). Radat et ses collaborateurs (2007) interprètent ces résultats comme une absence de lien de causalité directe entre le handicap et la dépression, chez les patients atteints de SEP.

Dans notre étude, nous observons une corrélation entre la dépression et la sévérité du handicap. Nos résultats sont en faveur de l'hypothèse d'un lien de causalité entre la dépression et le handicap.

B- « Sémiologie » de la dépression, dans la DM1

Si l'on considère spécifiquement les Axes 1 et 2 du module diagnostique d'EDM du MINI, nous observons que près de 32% des sujets remplissent les critères d'un trouble thymique (humeur triste ou dépressive) ; alors qu'environ 25% remplissent les critères de « réduction marquée de l'intérêt et/ou l'anhédonie ». Ainsi, chez les patients de notre étude, l'humeur triste serait plus présente que l'anhédonie.

³³ Article cité dans Radat *et al.*, 2007 : sur quinze études dans la SEP, « seules trois mettaient en évidence l'existence d'un lien statistique entre la sévérité du handicap et l'intensité de la symptomatologie dépressive, aucune ne mettait en évidence de lien entre la durée d'évolution et la symptomatologie dépressive [...] ».

Pour aller plus loin dans l'analyse de la symptomatologie dépressive des sujets de notre étude, nous avons observé leurs réponses concernant l'Axe 3 du MINI, c'est-à-dire la liste des symptômes supplémentaires qui doivent être présents pour caractériser un EDM : changement d'appétit, troubles du sommeil, ralentissement/agitation, fatigue, difficultés de concentration, culpabilité ou sentiment d'être « sans valeur », et enfin idées noires et pensées suicidaires. En effet, plusieurs auteurs ont soulevé le problème de l'évaluation de la dépression dans la DM1. Un certain nombre de symptômes primaires de cette maladie peuvent se chevaucher avec les symptômes de la dépression : fatigue, somnolence, troubles gastriques et abdominaux réduisant l'alimentation, ainsi que la monotonie de la voix et le manque d'expressivité du visage (à cause de la faiblesse des muscles bucco-linguo-faciaux). Ces signes peuvent induire en erreur le clinicien. Certains auteurs pensent même qu'un diagnostic d'épisode dépressif majeur pourrait être ainsi attribué par erreur. Il en est de même dans de nombreuses pathologies neurologiques. A titre d'exemple, la dépression dans la maladie de Parkinson se différencie sémiologiquement des dépressions primaires. Si les mêmes critères sont généralement présents, ils varient en intensité : l'humeur dépressive, l'anhédonie, le manque d'énergie et les sentiments de culpabilité sont de sévérité moindre que dans les dépressions primaires (Bonnet *et al.*, 2007).

En évaluant ces symptômes de l'Axe 3 du MINI, nous nous sommes demandés si les sujets que nous avons évalués comme « déprimés » avaient des idées de culpabilité et/ou des idées noires. Les résultats montrent que, sur les 9 patients DM1 déprimés, 6 présentent des idées de culpabilité et/ou le sentiment d'être sans valeur (2 de ces 6 sujets ont spécifiés se sentir sans valeur, mais ressentir de culpabilité). Parmi ces 6 sujets, 3 présentent des idées noires associées (ces trois patients qui associent culpabilité et idées noires présentaient un risque suicidaire moyen à élevé, selon les critères du MINI).

Pour résumer, dans notre étude, l'épisode dépressif majeur actuel est fréquent dans la DM1, mais d'intensité modérée. Néanmoins, l'attention doit être portée sur le fait que, même si l'intensité de la dépression est modérée, l'humeur est tout de même modifiée et triste chez certains de ces sujets déprimés. On note la présence d'idées noires, et surtout une dévalorisation fréquente. Il ne s'agit pas uniquement d'une monotonie ou d'un émoussement, bien que ces troubles émotionnels soient aussi présents.

Nous retrouvons la notion de dévalorisation à travers les résultats sur l'estime de soi. Chez les sujets DM1, l'estime de soi est significativement diminuée par rapport au groupe contrôle de sujets sains. Bien que la moyenne d'estime de soi du groupe DM1 soit plus basse que celle du groupe FSH, la différence n'est pas significative. La diminution de l'estime de soi, dans la

DM1, est significativement corrélée à la dépression et à l'anxiété-trait. A savoir si ces deux troubles affectifs influencent négativement l'estime des sujets, ou si ne baisse de l'estime de soi suscite la dépression et une tendance à l'anxiété, la réponse est difficile. Ce qui importe de retenir, c'est qu'il existe bien de véritables états dépressifs chez les sujets DM1 de notre étude. Une diminution significative de l'estime de soi (donc une vision négative de soi-même) constitue une caractéristique importante de la dépression.

Par rapport à la littérature sur le domaine, nos résultats vont dans le sens des résultats obtenus par Antonini *et al.* (2006) et Winblad *et al.* (2010). C'est-à-dire un nombre importants de sujets présentant un épisode dépressif majeur ; ces épisodes étant d'intensité légère à modérée. De plus, nous observons également une indépendance de la symptomatologie dépressive avec les expansions de CTG (Winblad *et al.*, 2010).

Néanmoins, nous observons plusieurs différences entre nos résultats et les résultats obtenus dans l'étude de Winblad *et al.* (2010) sur la dépression, chez un groupe de sujets adultes atteints de DM1. Dans cette étude, la majorité des sujets déprimés, évalués par une version suédoise de l'Inventaire de Dépression de Beck (BDI), présentent des scores importants sur la dimension somatique de la dépression (fatigue, hypersomnie, faiblesse musculaire, ainsi que préoccupations somatiques et image corporelle négative), contrastant avec des scores faibles sur la dimension « cognitivo-émotionnelle » de la dépression (idées suicidaires, tristesse, pessimisme, culpabilité et autodépréciation). Inversement, nos résultats montrent l'importance de la dimension émotionnelle de la dépression chez nos patients déprimés.

Winblad *et al.* (2010) observent une corrélation inversement significative entre la durée de la maladie et l'intensité de la dépression. Le diagnostic de dépression n'était typiquement observé que chez des sujets dont la durée de la maladie était inférieure à 20 ans. Les auteurs font l'hypothèse que les sujets DM1 utiliseraient des stratégies de coping « centrées sur l'émotion » dans les premiers temps de la maladie ; puis, des stratégies de coping instrumentales (ou actives), plus tard, lorsqu'ils doivent faire face aux symptômes et à leurs conséquences. Mais il faut noter que les auteurs n'ont pas empiriquement évalué les stratégies de coping de leurs sujets. Egalement d'après les auteurs, une diminution de la symptomatologie dépressive, dans les étapes plus tardives de la maladie, pourraient être attribuée à une diminution des attentes des sujets, au fur et à mesure que la maladie progresse. De plus, les auteurs observent une corrélation négativement significative entre le nombre de lésions de la substance blanche cérébrale et les scores de dépression. Pour Winblad et ses collaborateurs, ce phénomène s'expliquerait dans le fait que les lésions cérébrales

« protégeraient » contre la dépression ; notamment par une réduction de la conscience du déficit. Puisqu'il est souvent postulé que les lésions cérébrales, dans le DM1, sont progressives dans le temps, ces hypothèses pourraient être validées. La cause à la fois psychologique et neuronale de la dépression, dans les premières étapes de la maladie, est une piste intéressante.

Nous n'observons pas de corrélation entre la durée de la maladie et les scores de dépression.

Cette question nous renvoie à celle de la causalité des troubles émotionnelles et dépressifs.

C- Quelle étiologie pour la dépression ?

Les connaissances actuelles sur les troubles thymiques et les troubles émotionnels nous permettent de décliner plusieurs hypothèses étiologiques. Les symptômes négatifs, tels qu'apathie, anhédonie ou encore émoussement affectif, seraient plutôt associés à des processus neurologiques, tels que des dysfonctionnements dans les lobes préfrontaux (dorso-latéraux). Mais, a contrario, il pourrait aussi s'agir d'une mauvaise gestion des émotions face aux adversités qu'impose la maladie. La question de l'étiologie des troubles dépressifs dans la DM1 demeure.

La revue de la question nous a conduits à poser l'hypothèse d'un effet négatif de la durée et de la sévérité de la maladie sur la symptomatologie dépressive, indépendamment du nombre de répétitions de triplets CTG. Les résultats confirment l'influence du degré de handicap sur la symptomatologie dépressive, indépendamment du *n*CTG. Notre hypothèse est donc partiellement validée, puisque la durée de la maladie ne semble pas influencer directement l'intensité dépressive.

Si ce phénomène est exact, il reste à comprendre pourquoi les sujets les plus atteints sur le plan fonctionnel sont les plus déprimés. Deux possibilités paraissent plausibles, résumées par D'Angelo et Bresolin (2006) : « la dépression est souvent documentée, mais il est peu clair si elle est de nature primaire ou secondaire. [...] Les symptômes dépressifs peuvent résulter de la réaction émotionnelle à la maladie, qui cause des handicaps et des restrictions physiques, avec des répercussions financières et émotionnelles. [...] Le rôle de l'amplification CTG dans la pathogénèse des altérations neuronales est toujours sujet à débat ». Nous avons vu que les répétitions de CTG ne sont pas impliquées dans la symptomatologie dépressive, ce qui pourrait exclure l'hypothèse primaire. Pourtant, il faut être prudent quant aux interprétations du *n*CTG comme facteur prédictif du dysfonctionnement cérébral des sujets. En effet, le nombre de répétitions de CTG utilisé dans toutes les études est celui extrait de l'analyse des

leucocytes sanguins musculaires. Or, il faudrait pouvoir analyser les tissus cérébraux, si l'on voulait avoir une mesure génétique plus exacte de l'expression de la maladie sur celui-ci (Fortune *et al.*, 2000). Cependant, même cette analyse ne s'avèrerait peut-être pas suffisamment probante, en raison du phénomène de mosaïque cérébrale : les expansions de triplets nucléides CTG ne seraient pas les mêmes d'une région à l'autre du cerveau (Modoni *et al.*, 2004). C'est pourquoi, à défaut de l'utilisation de l'imagerie cérébrale, nous avons aussi comparé les dimensions émotionnelles et thymiques avec une batterie neuropsychologique.

Les résultats de notre étude révèlent que les relations entre les fonctions cognitives et les troubles affectifs et émotionnels sont très faibles.

Si la dépression est « une réaction émotionnelle à la maladie, qui cause des handicaps et des restrictions physiques, avec des répercussions financières et émotionnelles » (D'angelo et Bresolin, 2006), alors elle s'explique comme la réaction à un événement de vie particulier. Paykel, dans une étude portant sur 30 femmes déprimées ayant rechuté et 30 sujets témoins qui n'ont pas rechuté (1976), a constitué une liste des événements les plus impliqués dans le déclenchement d'un état dépressif, dont l'incidence est significativement plus élevée ; ils sont au nombre de 8, cités par ordre d'impact décroissant : séparation conjugale avec dispute, maladie d'un membre de la famille, maladie personnelle sérieuse, dispute conjugale, séparation d'avec une personne signifiante, changement de conditions de travail, changement de travail, départ d'un enfant du foyer. La DM1 implique directement, au sein d'une famille, les deuxièmes et troisièmes événements les plus dépressogènes de cette liste. De plus, elle peut, indirectement, entraîner des changements ou des difficultés dans les domaines du couple et du travail.

Mais bien plus que l'événement lui-même, c'est sa signification traumatisante pour le sujet et son incapacité à y répondre qui représentent le risque dépressif.

D- Anxiété et DM1

Sans pour autant remettre en question la nature de la dépression telle que nous venons de la décrire, nous tenons à souligner que l'augmentation de la symptomatologie dépressive peut aussi être le fait de l'anxiété. Nos résultats montrent que les sujets DM1 sont majoritairement anxieux, et qu'il y a une corrélation étroite entre les scores de dépression et ceux d'anxiété. On sait que ces deux troubles partagent des symptômes communs (comme la sensibilité au stress, la fatigabilité, la perturbation du sommeil, etc.). De plus, selon la théorie séquentielle (Kessler *et al.*, 1996 ; Parker *et al.*, 1997), « les troubles anxieux sont un facteur

de susceptibilité augmentant le risque de développer une dépression. Ainsi, les sujets présentant un trouble anxieux sont vulnérables, en particulier aux effets des agents stressants et finissent, dans 60% des cas, par développer une dépression aboutissant ainsi à un tableau clinique mixte comprenant à la fois un trouble anxieux et un trouble dépressif » (Belzung, 2007, p. 252).

Les résultats de notre étude sur l'anxiété montrent l'importance de rester prudent quant aux valeurs moyennes des groupes. Car d'un point de vue des moyennes globales, les sujets du groupe DM1 ne sont pas significativement plus anxieux que les autres sujets. Pourtant, l'analyse « pseudo-catégorielle³⁴ » permet d'observer que les sujets DM1 anxieux présentent une anxiété beaucoup plus intense.

Les niveaux d'anxiété-trait et état sont très élevés dans nos trois groupes. Nous pouvons supposer que la situation d'évaluation a contribué à une élévation du niveau d'anxiété-état. Les deux groupes de patients ont été évalués dans un contexte d'exams médicaux (participation à une hospitalisation de jour ou à une consultation pluridisciplinaire). Dans un tel contexte, les sujets font souvent référence à des inquiétudes particulières quant aux exams qu'ils vont passer et quant aux résultats qui vont en résulter. De plus, la situation d'évaluation de notre recherche peut avoir un effet iatrogène. Les nombreux questionnaires sur la maladie et son vécu, ainsi que les tests neuropsychologiques peuvent avoir un effet anxiogène. Bien que nous ayons longuement explicité aux participants notre logique de recherche (c'est-à-dire que les évaluations ne sont nullement individuelles, les résultats n'étant traités que sous forme anonyme et statistique), les sujets se sont certainement positionnés comme « sujets évalués ». Le même phénomène peut être incriminé dans l'élévation des niveaux d'anxiété-état des sujets contrôles sains. De nombreux sujets nous faisaient part de leurs angoisses quant à l'évaluation de leurs capacités cognitives (surtout les plus âgés) : « Vous allez voir que je ne suis pas intelligent ! » ; « Ma mère a eu la maladie d'Alzheimer, je suis angoissée à l'idée de perdre la mémoire ».

Pourtant, une analyse statistique supplémentaire (résultats non présentés) nous permet d'affirmer que l'âge des sujets sains n'est pas corrélé au niveau d'anxiété.

³⁴ Nous utilisons le terme « pseudo-catégorielle » car nous sommes conscients qu'une véritable évaluation catégorielle aurait été, par exemple, l'utilisation de critères diagnostiques pour définir les types de Troubles anxieux que présentent les sujets. La STAI est une évaluation dimensionnelle de l'anxiété, même si elle permet de différencier l'anxiété-état et l'anxiété-trait. Notre propos est plutôt de souligner que, derrière les moyennes générales de chaque groupe, il est important de regarder attentivement la distribution de ces groupes ; ce qui revient à l'utilité des écart-types. Mais lorsque des seuils correctement validés sont proposés, ils fournissent une meilleure compréhension clinique des sujets que l'écart-type.

Néanmoins, ces hypothèses n'expliquent pas les niveaux élevés d'anxiété-trait des trois groupes.

Dans le groupe DM1, l'augmentation de l'anxiété-trait semble s'expliquer statistiquement par une plus faible estime de soi ; et elle est également associée à l'utilisation de stratégies de coping « centrées sur l'émotion ».

Dans le groupe FSH, l'augmentation de l'anxiété-trait semble également s'expliquer statistiquement par une plus faible estime de soi, mais aussi par une augmentation du trouble thymique (MINI A1), une réduction de l'intérêt et/ou une anhédonie (MINI A2), une perte de contrôle émotionnel (EHD) et une plus grande intensité de la dépression (MADRS). Les perturbations émotionnelles et affectives précédemment décrites sont issues d'évaluations actuelles (entre une et deux semaines selon les outils). Enfin, dans ce groupe, il existe une tendance à la significativité entre l'anxiété-trait et l'augmentation de l'utilisation de stratégies de coping « centrées sur l'émotion ».

Dans le groupe de sujets sains contrôles, l'augmentation de l'anxiété-trait est aussi corrélée à une moins bonne estime de soi, ainsi qu'à une augmentation de l'intensité dépressive (MADRS) et de la perte du contrôle émotionnel (EHD). De plus, l'anxiété-trait est inversement corrélée au nombre d'années d'études et au score d'énergie (SF-36).

Dans les trois groupes, l'anxiété-trait et l'anxiété-état sont significativement inter-corrélés.

Sur la base de tous ces résultats, nous pouvons supposer que l'évaluation de l'anxiété-trait, de la part des sujets, est largement influencée par leur état thymique au moment de l'évaluation.

Pour le recrutement, nous nous sommes principalement focalisé sur l'adéquation du niveau socioculturel, entre les sujets DM1 et les sujets sains contrôles. Au-delà du nombre d'années de scolarité, nous avons essayé de respecter la sphère professionnelle dans laquelle les sujets avaient fait leurs études et/ou leur carrière. De même, si un sujet DM1 était sans activité (pour cause de chômage ou d'invalidité), nous avons essayé de trouver son « homologue » dans le groupe sain. C'est-à-dire, même âge, même nombre d'années de scolarité, et même situation professionnelle. Puisque de nombreux sujets DM1 de notre groupe sont sans activité professionnelle, ou présentent des niveaux de catégories socioprofessionnelles relativement bas, il en est de même pour notre groupe contrôle. Alors, le niveau élevé d'anxiété observé chez notre groupe de sujets sains contrôles pourrait être attribué, en partie, à leur condition socioprofessionnelle particulière.

Même s'il reste difficile d'expliquer pourquoi nos groupes présentent de tels niveaux d'anxiété-trait, nous observons que l'estime de soi est au cœur de cette problématique. Pour les patients (DM1 et FSH), cette disposition individuelle à percevoir les situations stressantes

comme dangereuses a un impact sur le choix du coping utilisé. Cet impact est négatif, puisque l'anxiété-trait est associée à l'utilisation de coping centré sur l'émotion. Celui-ci favorise l'émergence de perturbations émotionnelles et affectives.

Nos résultats sont compatibles avec de nombreuses données de la littérature. Globalement, les stratégies de coping passives, ou émotionnelles, sont associées à des issues psychosociales dysfonctionnelles : augmentation des troubles émotionnels, des troubles de l'humeur, de l'anxiété, ainsi qu'une moins bonne qualité de vie. C'est le cas chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (Aguerre, 2001³⁵), de lombalgie (Koleck, 2001³⁶), d'infection par le VIH (Bidan-Fortier, 2001³⁷), d'asthme ou de cardiopathie (Maes *et al.*, 1996³⁸), ou encore chez des patients atteints de maladies neurologiques, telles que la sclérose en plaques (Lynch *et al.*, 2001) ou la maladie de Parkinson (Frazier, 2000).

E- Troubles thymiques et fonctionnement cognitif

Les sujets anxieux ont été décrits comme des sujets « hypervigilants » (Eysenck et Graydon, 1989). D'un point de vue neuropsychologique, cela implique une distractibilité et des détections non pertinentes lors de tâches attentionnelles complexes (Montreuil et North, 2002). Nous devrions donc observer une corrélation négative entre les scores d'anxiété et les scores aux performances dans les tâches attentionnelles (d2³⁹). Or, nous ne trouvons aucune relation statistique entre l'anxiété et les évaluations neuropsychologiques. De même, les scores des sujets anxieux, comparés aux sujets non-anxieux, ne diffèrent pas significativement. Cela est d'autant plus étonnant en ce qui concerne le nombre d'erreurs de confusions au test du d2. Ce score est un indice d'impulsivité cognitive.

Les corrélations entre la dépression et les évaluations neuropsychologiques sont pauvres, dans le groupe DM1 de notre étude. Pourtant, l'état dépressif est susceptible d'entraîner l'apparition de modifications neurocognitives, telles que des baisses de performance touchant l'attention, les fonctions exécutives et la mémoire de rappel (Peretti et Ferreri, 2006). Les baisses de performance observées dans les fonctions exécutives chez des patients souffrant d'état

³⁵ Cité dans Bruchon-Scheitzer (2002).

³⁶ Idem

³⁷ Idem

³⁸ Idem

³⁹ Nous n'avons pas utilisé le score d'erreurs dans notre étude, donc nous ne pouvons pas interpréter l'effet direct de l'anxiété sur l'effet Stroop. Cependant, puisque la tâche consiste à ce que le sujet se reprenne à chaque erreur, un ralentissement majeur à la tâche Couleur/mot du Stroop peut être imputé à un nombre important d'erreurs. Le score de ralentissement témoigne alors d'une impulsivité de la part du sujet.

dépressif seraient liées à un dysfonctionnement des régions ventro-médianes et des parties dorsales du cortex cingulaire antérieur. Toujours d'après les auteurs précédemment cités, les méta-analyses rappellent l'existence d'un déficit, dans les états dépressifs, des processus requérant un effort. Si nous observons bien une baisse importante des performances au test d2 (test qui requière un effort de concentration accru) chez les patients DM1, ces résultats ne sont associés ni à l'intensité de la dépression, ni au diagnostic de dépression. Nous formulons alors l'hypothèse que l'intensité dépressive évaluée chez les patients DM1 est trop modérée pour entraîner des modifications significatives dans les performances cognitives. Ceci serait d'autant plus vrai dans un tel contexte, où les sujets, qu'ils soient déprimés ou non, présentent par ailleurs des déficits cognitifs principalement associés à la maladie.

Dans la DM1, une telle absence de corrélation directe entre les évaluations neuropsychologiques et les troubles émotionnels et affectifs a déjà été démontrée (Abe *et al.*, 1994 ; Meola *et al.*, 2003 ; Winblad *et al.*, 2010). En revanche, à l'heure actuelle, trop peu d'études ont cherché à étudier directement les perturbations émotionnelles et/ou thymiques en lien avec les perturbations du système nerveux central (Winblad *et al.*, 2010).

F- Coping et adaptation dans la maladie de Steinert

La maladie comme facteur de stress spécifique a été étudiée par Moos et Schaefer (1984 ; *cf.* partie I.1.1). Les auteurs stipulent que l'adaptation à la maladie nécessite trois processus d'ajustement : après une période d'évaluation de la maladie, les patients doivent faire face à un certain nombre de problèmes d'adaptation. Pour ce faire, les sujets ont recours à des stratégies de coping.

C'est pourquoi nous avons évalué les stratégies de coping utilisées par les sujets. Ces stratégies correspondent à un indice dans la manière dont les individus perçoivent un événement stressant et y répondent.

La complexité des processus adaptatifs au stress, et notamment à la maladie, pose d'autant plus de questions dans le contexte de la DM1. Cette pathologie est en effet incurable à l'heure actuelle. Elle est lentement progressive. Des comportements actifs sont attendus de la part du sujet pour comprendre l'origine de la maladie, son évolutivité, ses risques. Il y a nécessité de suivi ; avec parfois possibilité de traitements symptomatologiques des conséquences de la maladie (opération de la cataracte, troubles digestifs, etc.); parfois une prise en charge préventive (kinésithérapie, cardiologie, ventilation non invasive) pour laquelle une observance est attendue, sans possibilité d'appréhension directe de ses effets pour le sujet. Et dans le

même temps - ou devrions-nous dire en parallèle (tant la notion de temporalité est ténue dans la question des maladies chroniques) – il y a la perte et la faiblesse musculaires progressives, le périmètre de marche diminuant... autant de facteurs pour lesquels les médecins et les patients demeurent impuissants. Le tout associé à une relative imprévisibilité, tant du point de vue de l'intensité des symptômes que de leur chronologie dans la vie d'un individu donné. Il semble que ces différentes caractéristiques de la maladie de Steinert requièrent, de la part du sujet, une grande flexibilité cognitive, quant au bien fondé des stratégies de coping potentiellement efficaces, selon la situation et le moment. Ainsi, il faudrait à la fois (et parfois dans des temps différents qui doivent être adaptés) mettre en place des stratégies centrées sur le problème, dont certaines seraient centrées sur la source (la maladie), d'autres sur les conséquences de la source (émotionnelles et somatiques) ; mais aussi des stratégies de coping centrées sur les émotions, là où ni la source ni les conséquences de celle-ci ne sont potentiellement maîtrisables. Si l'on s'en réfère au schéma global du coping (schéma I.1.), cela nécessite la préservation de capacités d'évaluation primaire, une perception fine de l'évaluation secondaire (connaître ses forces et ses faiblesses et celles de son entourage), des ressources personnelles et sociales ; enfin, une bonne capacité de lecture de réévaluation de tous ces facteurs, car tout se modifie perpétuellement : la maladie, ses conséquences, le soutien d'autrui, et même nos propres capacités de contrôle selon la fatigue et tous les autres événements de vie qui interfèrent avec le stress véhiculé par la maladie.

Il semblerait que les traits de caractère et de tempérament des sujets DM1, décrits par certains auteurs (Winblad *et al.*, 2005), puissent influencer négativement leurs évaluations primaires (évaluation subjective de la situation) et secondaires (contrôle et soutien social perçus). En effet, ces auteurs ont observé chez les patients DM1 des sentiments d'incapacité, un certain degré de pessimisme et des difficultés ressenties à fonctionner efficacement au sein de groupes sociaux. Pour ce qui est des ressources personnelles, on peut supposer que les niveaux importants de fatigue (Kalkman *et al.*, 2005) limitent le potentiel de faire-face à la maladie. Enfin, des études récentes ont montré l'implication du cortex frontal dans la régulation des émotions associées à un comportement d'approche ou de retrait (activation du lobe frontal gauche lors d'émotions positives associées à un comportement d'approche ; activation du lobe frontal droit lors d'émotions négatives associées au retrait) ; et ainsi a été démontré l'association entre une activation importante du lobe frontal gauche et les effets salutaires de l'expression émotionnelle (positive ou négative) comme stratégie de coping dans la résolution du stress (étude réalisée sur 46 sujets sains, stress induit en laboratoire ; Master

et al., 2009)⁴⁰. Est-ce que des altérations particulières des lobes frontaux, telles qu'elles sont décrites dans la DM1, pourraient altérer les capacités d'ajustement de ces personnes ?

En dépit d'un nombre suffisant d'études sur l'évaluation du coping dans la DM1, quelques pistes de réflexions avancées par certains auteurs (Ahlström & Sjöden, 1996 ; Winblad *et al.*, 2005 ; Nätterlund *et al.*, 2001) nous ont invités à poser l'hypothèse que ces sujets utiliseront de manière préférentielle des stratégies dites « passives » (utilisation importante de stratégies de coping « centrées sur l'émotion », Ahlström & Sjöden, 1996), le plus souvent associées à des troubles anxieux et dépressifs. Cette hypothèse n'est que partiellement validée, car, dans l'ensemble, les sujets DM1 utilisent le plus souvent des stratégies de coping « centrées sur le soutien social ». Mais, plus que l'aspect quantitatif, une « stratégie de coping est efficace (ou fonctionnelle) si elle permet à l'individu de maîtriser la situation stressante et/ou de diminuer son impact sur son bien-être physique et psychique » (Bruchon-Schweitzer, 2002).

Sur cette dimension, les résultats de notre étude confirment notre hypothèse, dans le sens où les stratégies de coping centrées sur les émotions sont corrélées à une augmentation des symptomatologies dépressives et anxieuses. Inversement, les stratégies de coping centrées sur le problème sont, elles, associées à une réduction des symptomatologies dépressives et anxieuses, à une meilleure estime de soi, et à une meilleure adaptation sociale sur le score global ainsi que sur les domaines de la SAS-SR « sentiment d'abandon par la famille » et « rapport avec les enfants » sont, en moyenne, les moins utilisées par les sujets DM1. De plus, si l'on considère le sous-groupe de patients DM1 présentant un épisode dépressif majeur, c'est le coping « centré sur l'émotion » qui est préférentiellement utilisé.

Les stratégies « centrées sur le soutien social » sont faiblement associées à la sphère affective, exception faite d'une augmentation de la « perte de contrôle émotionnel » de l'humeur dépressive. On pourrait interpréter ce dernier résultat comme la tentative, de la part des sujets, d'exprimer leurs difficultés auprès d'un tiers, ou d'obtenir une information ou encore une aide matérielle. Mais cette tentative susciterait de la colère, de l'impulsivité et une hyper-émotionnalité (qui sont les caractéristiques de la dimension « perte de contrôle émotionnel » de l'échelle d'humeur dépressive). La perte de contrôle émotionnelle observée chez les DM1, lorsqu'ils se tournent vers le soutien social, est-elle la conséquence de leur insatisfaction par rapport à l'écoute ou l'aide qui leur est fournie ? Ou est-elle la conséquence « naturelle »

⁴⁰ Plus les sujets obtenaient des scores importants à l'échelle « de coping d'approche émotionnelle » (tendance du sujet à identifier et exprimer ses émotions), plus leur lobe frontal gauche s'activait et moins leurs taux physiologiques de réponse au stress s'activaient, pendant une situation stressante (effectuée en laboratoire).

d'une tendance primaire des sujets DM1 – des difficultés psychosociales imputables aux troubles cognitifs, tels que troubles de la compréhension, de l'empathie et de la reconnaissance des émotions – exacerbée par la tentative de rapprochement social ? Les interprétations sont limitées dans ce type d'études quantitatives ; il est nécessaire, nous en sommes conscients, de les associer à des études qualitatives. De plus, si l'on s'en tient aux sémantiques coping passif *versus* actif, instrumental *vs* émotionnel ou encore confrontation *vs* évitement, on se rend compte que le coping centré sur le soutien social pose problème. Pour certains auteurs (Parker et Endler, 1992)⁴¹, il s'agit d'une ressource sociale perçue (ce qui correspond à une évaluation secondaire) et non d'une stratégie d'ajustement. De plus, si l'on considère les items de la WCC sur ce coping, on s'aperçoit qu'ils correspondent soit à des stratégies de confrontation (lorsque le soutien social en question peut agir sur le problème), soit à des stratégies d'évitement (diversion sociale, par exemple).

D'une part, la symptomatologie dépressive est indépendante de la mutation pathogène de la maladie (*n*CTG) et des fonctions cognitives altérées dans cette maladie, et, d'autre part, elle est à la fois associée à la sévérité du handicap fonctionnel et à des stratégies de coping spécifiques centrées sur l'émotion, classiquement décrites comme inopérantes. Nous pensons que ces deux faits sont en faveur d'une nature réactionnelle de la dépression dans la dystrophie myotonique de Steinert.

G- Perspective intégrative de l'adaptation à la maladie ; l'exemple de la DM1

Nous venons d'évoquer la question relative à l'efficacité des stratégies de coping. Nous devons garder à l'esprit « qu'il n'y a [...] pas de stratégie de coping efficace en elle-même, indépendamment des caractéristiques des individus (cognitives, conatives) et de celles des situations affrontées (gravité, durée, contrôlabilité) » (Bruchon-Schweitzer, 2002). Prenant en compte ces considérations, nous avons effectué des analyses statistiques complémentaires (*cf.* Annexes). Après avoir divisé les groupes de patients en sous-groupes,

⁴¹ Cité dans Bruchon-Schweitzer, 2002.

selon leur statut cognitif, la durée de leur maladie, et enfin, leur degré d'atteinte fonctionnelle, nous avons évalué leurs scores aux différentes stratégies de coping.

Dans le groupe DM1, le sous-groupe de sujets avec atteinte intellectuelle globale (score au MMSE < 27) utilise préférentiellement des stratégies de coping « centrées sur l'émotion » ; tandis que le sous-groupe sans atteinte intellectuelle globale utilise majoritairement un coping « centré sur la recherche de soutien social ». Le sous-groupe avec atteinte intellectuelle globale utilise significativement moins de stratégies « centrées sur le problème » que le groupe sans atteinte intellectuelle globale.

Dans le groupe DM1 toujours, le sous-groupe de sujets avec suspicion d'un syndrome dysexécutif (BREF < 16) utilise en moyenne moins de stratégies de coping centrées sur le problème que de stratégies « centrées sur l'émotion » ou le « soutien social » ; les sujets qui ne présentent pas de syndrome dysexécutif utilisent préférentiellement un coping centré sur « le soutien social ». Aucune de ces différences n'est néanmoins significative.

Dans le groupe FSH, le sous-groupe de sujets avec suspicion d'un syndrome dysexécutif (BREF < 16) utilise, en moyenne, de manière identique les 3 styles de coping ; les sujets qui ne présentent pas de syndrome dysexécutif utilisent préférentiellement un coping centré sur « le soutien social ». Aucune de ces différences n'est significative. Néanmoins, la différence majeure se situe dans le fait que le sous-groupe FSH « dysexécutif » utilise nettement plus de stratégies centrées sur l'émotion que l'autre sous-groupe ($m = 2,45 > 1,9$).

Le fait d'avoir ou non une altération cognitive redistribue donc les résultats des sujets par rapport au choix du coping. Tout comme le sous-groupe de sujets déprimés DM1, les sous-groupes de sujets DM1 et FSH avec altérations cognitives (globales ou dysexécutives) utilisent préférentiellement des stratégies « centrées sur l'émotion ».

L'hypothèse que des altérations cognitives, notamment dans la planification, la pensée abstraite et le jugement, puissent susciter des difficultés à s'ajuster, a été posée et testée par de Souza *et al.* (2007), chez des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer (MA). Selon le stade d'évolution de cette pathologie, les patients éprouveraient des difficultés à évaluer convenablement le potentiel menaçant d'un événement stressant, ainsi qu'à juger convenablement si leurs ressources personnelles pour faire face aux besoins internes et environnementaux sont suffisantes pour moduler l'expérience stressante. Les résultats de cette étude montrent que les sujets MA utilisent préférentiellement des stratégies « centrées sur l'émotion », tandis que les sujets témoins sains utilisent davantage de stratégies « centrées sur le problème ». En outre, au sein des sujets MA, les sujets les moins atteints sur le plan

cognitif avaient tendance à utiliser davantage de stratégies « centrées sur le problème » que les sujets plus atteints.

Considérant la proximité des modèles théoriques – le modèle interactionniste cognitif de Lazarus et Folkman (1984) et le modèle neuropsychologique des fonctions exécutives et du contrôle cognitif (Godefroy *et al.*, 2008), l'hypothèse est séduisante. Mais à l'heure actuelle, les résultats des études sur les liens entre capacités exécutives et stratégies de coping sont contradictoires. Il n'y a pas de place ici pour une revue de littérature exhaustive. Mais l'étude de Montel et Bungener (2008), sur un groupe de patients atteints de la maladie de Parkinson (non déments), a montré que les altérations frontales ne prédisent pas de diminution du nombre de stratégies de coping utilisées par les patients. Des conclusions similaires sont émises par Bak *et al.* (2008) dans l'étude de la schizophrénie. A l'inverse, dans une étude chez des enfants atteints de leucémie (Campbell *et al.*, 2009), les altérations de certaines fonctions exécutives sont associées à des difficultés dans l'utilisation des stratégies de coping pour s'ajuster au stress, ainsi qu'à des problèmes émotionnels et comportementaux ; ou encore, chez des patients traumatisés crâniens, les fonctions exécutives contribueraient significativement à l'utilisation de telles ou telles stratégies de coping (centrées sur le problème chez les patients ayant le moins d'altérations exécutives, et centrées sur l'émotion pour ceux qui en ont le plus), selon Krpan *et al.* (2007).

Plusieurs interprétations de ces résultats sont possibles. Le lien direct et univoque entre les fonctions exécutives et les capacités d'ajustement au stress est certainement une illusion. Est-ce qu'un trouble dysexécutif altère de manière fonctionnelle la capacité du sujet à évaluer la situation et ses ressources, effectuant alors une sorte de filtre préférentiel pour des stratégies de coping « centrées sur l'émotion » ? Il s'agit d'une vision purement cognitive. Le module de traitement en question serait défaillant. Nous observerions alors, par transparence, « [...] le résultat du fonctionnement normal d'un système de traitement de l'information au sein duquel certains sous-systèmes ou certaines connexions entre sous-systèmes ont été endommagés » (Seron, 1993).

On peut aussi penser appréhender ce phénomène d'un point de vue plurifactoriel. Nous pourrions postuler qu'un syndrome dysexécutif suscite, chez un individu, un certain nombre d'expériences négatives, qui, indirectement, altèrent son estime de soi, sa confiance en lui et en son soutien social, et ainsi, perturbent ses évaluations primaires et secondaires, conditionnant alors ses choix de coping vers des stratégies émotionnelles ou évitantes ?

La complémentarité de ces deux approches constitue une perspective intégrative à laquelle nous nous rattachons. Dès 1983, Bird *et al.* posaient l'hypothèse que les troubles de la

personnalité rencontrés chez les sujets DM1 étaient la conséquence de ressources limitées dans la tentative de s'adapter à la pathologie neuromusculaire invalidante. Dans leur étude, les sujets ayant le plus de troubles de la personnalité étaient aussi ceux qui avaient les capacités cognitives les plus altérées et le niveau de handicap physique le plus avancé.

Des études supplémentaires, incluant des évaluations qualitatives sont nécessaires. Dans cette perspective et à la lumière de nos résultats, le modèle de la maladie de Steinert semble constituer un objet d'étude intéressant pour déterminer l'implication des fonctions exécutives dans l'évaluation et l'utilisation des stratégies de coping face à un stress chronique.

Considérant l'hypothèse de Winblad *et al.* (2010) - selon laquelle les sujets DM1 utiliseraient préférentiellement des stratégies de coping « centrées sur l'émotion » dans les premiers temps de la maladie, puis des stratégies de coping instrumentales (ou actives), plus tard, lorsqu'ils doivent faire face aux symptômes et à leurs conséquences – nous avons divisé nos groupes de patients en deux sous-groupes (durée de la maladie inférieure ou supérieure à 20 années).

Les résultats sont intéressants (cf. Annexes). Dans le groupe DM1, les modifications dans l'utilisation des styles de coping sont très minimes, entre les deux sous-groupes (utilisation préférentielle de coping « centré sur le soutien social », puis très peu de différence entre le coping « émotionnel » et le coping « centré sur le problème »). En revanche, dans le groupe FSH, l'utilisation des stratégies de coping centrées sur le problème et le soutien social ne varient pas d'un sous-groupe à l'autre ; on observe uniquement une réduction conséquente du nombre de stratégies de coping « centrées sur l'émotion ». Cette diminution n'est pas significative, mais nous rappelons que l'échantillon de sujets FSH est restreint. Il serait intéressant de reproduire cette expérience sur un effectif plus large.

Nous interprétons ce phénomène comme le fait d'une meilleure adaptabilité des sujets atteints de FSH, par rapport à ceux atteints de DM1. Ces résultats concordent avec nos observations en ce qui concerne les liens entre les troubles émotionnels et affectifs et le degré de handicap. Si les sujets FSH s'ajustent au stress, en diminuant leur utilisation de stratégies « émotionnelles » (qui peuvent entraîner des difficultés émotionnelles et thymiques) au fur et à mesure que la maladie évolue, les sujets DM1, eux, utilisent toujours les mêmes styles de coping.

Nous pouvons faire l'hypothèse que ces différences de flexibilité dans l'utilisation du coping expliquent pourquoi nous observons, chez les sujets FSH, des scores inférieurs aux sujets DM1, en ce qui concerne les troubles affectifs dépressifs et anxieux (bien que ces différences ne soient pas significatives). D'autant que de telles différences apparaissent alors que le

groupe FSH est en moyenne plus âgé et plus invalidé que le groupe DM1 (différences significatives à l'âge des patients et à l'échelle fonctionnelle de Boston).

Autrement dit, nous interprétons ces résultats comme une réponse à la question suivante : si les troubles anxio-dépressifs sont de nature réactionnelle dans les deux groupes de patients neuromusculaires, pourquoi les sujets DM1 sont-ils plus déprimés et anxieux (à la fois en intensité et en fréquence⁴²) que les sujets FSH, alors que ces derniers sont plus invalidés sur le plan fonctionnel ?

En ce qui concerne la répartition des styles de coping selon le niveau d'atteinte fonctionnelle, nous n'observons aucune corrélation statistique.

Ainsi, chez les sujets DM1 de notre étude, le degré de l'atteinte fonctionnelle a un impact direct sur l'intensité dépressive ; le style de coping utilisé par les sujets a également un impact direct sur l'intensité dépressive (exception faite des stratégies « centrées sur le soutien social ») ; mais le degré d'atteinte fonctionnelle n'a pas de relation directe avec les stratégies de coping. Ce sont la durée de la maladie et le degré d'atteintes cognitives qui semblent intervenir comme des facteurs intermédiaires (modulateurs ?) entre le coping et la dépression.

⁴² En moyenne, aux échelles MADRS et STAI, nous n'observons aucune différence significative entre les deux groupes. Mais il y a 4 fois plus de sujets DM1 que de sujets FSH qui présentent un épisode dépressif majeur; de même, il y a davantage de sujets DM1 que de sujets FSH qui présentent des niveaux d'anxiété élevée et très élevée.

4. La fatigue subjective, la fatigabilité et la somnolence

La fatigue, en fréquence, est la principale plainte spontanée (23% des sujets) évoquée par les sujets DM1 ; et la seconde, après la limite fonctionnelle, chez les sujets FSH (20%) de notre étude. La somnolence apparaît comme plainte principale chez 10% des sujets DM1. Aucun patient FSH n'a évoqué la somnolence comme plainte principale.

Les sujets DM1 font état d'une **fatigue subjective** plus intense et d'un sentiment d'énergie diminué par rapport au groupe contrôle.

La fatigue ressentie par la majorité des patients se plaignant de ce symptôme est très nettement évaluée comme un manque d'énergie, de dynamisme – phénomènes mentaux – et de vigueur – phénomène physique – par l'EVA-F de début de bilan. Il y aurait donc une asthénie, ou fatigue chronique, apparaissant d'emblée, même sans effort particulier.

Nous n'observons cependant pas de « fatigabilité subjective » entre le début et la fin des évaluations. De même, les sujets DM1 ne démontrent pas de fatigabilité cognitive, si l'on considère les résultats au test d2. Les sujets sains du groupe contrôle connaissent, eux, une fatigabilité cognitive, en termes de diminution de la performance quantitative.

Nous pouvons interpréter ces résultats comme une stratégie particulière d'adaptation aux déficits cognitifs (Belmont *et al.*, 2006). Les sujets présentent des troubles de l'attention et de la concentration. Dans une tâche cognitive « coûteuse », soit le sujet maintient des performances valables par une recrudescence attentionnelle et une concentration accrue (entraînant de la fatigue) ; soit il ne met pas autant d'effort cognitive dans la tâche pour ne pas « s'effondrer », alors les performances chutent mais la fatigue n'augmente pas. Cette explication concorde avec les résultats au test d'attention concentrée d2. Cette tâche est très « coûteuse » sur le plan attentionnel. Les sujets DM1 ont eu des scores majoritairement pathologiques à ce test, en ce qui concerne leur vitesse de traitement. Ils n'ont pas pu maintenir, à la fois une performance qualitative et une performance quantitative.

Pour illustrer ce propos, prenons l'exemple du sujet n°40 : tous les scores dans les tâches complexes sont chutés, alors que les tâches simples sont dans la norme. De plus, la fatigue n'augmente pas (ni au cours de l'évaluation subjective avant/après les tests, ni d'un point de vue objectif au test d2). La patiente dit elle-même : « j'ai déconnecté (pendant la tâche du

d2) ; ceci m'arrive souvent quand je n'ai pas d'intérêt pour ce que je fais, ou quand je dois faire deux choses en même temps ».

En raison des altérations fonctionnelles et cognitives, un hyper-effort physique ou intellectuel doit être fourni par certains individus atteints de DM1 ; et ce, afin de maintenir un niveau de performance valable. Mais le sujet peut aussi renoncer à fournir un tel effort qui lui coûtera un désagrément, tel que l'augmentation excessive de sa sensation de fatigue, et ainsi réduire nettement son bien-être. Ainsi, la motivation, déjà diminuée par le niveau excessif de « fatigue-seuil », menace d'être "doublement" atteinte par une activité soutenue, cognitive ou physique. On pourrait voir dans ce « refus », l'installation progressive de l'apathie. L'apathie serait ainsi un facteur d'adaptation à la maladie.

Ces résultats évoquent également le modèle du stress comme « syndrome général d'adaptation » (Selye, 1956).

Ce syndrome évolue selon trois stades successifs:

- 1) La "réaction d'alarme" pendant laquelle les forces de défense sont mobilisées;
- 2) Le "stade de résistance" qui reflète la complète adaptation à l'agent "stressant";
- 3) Le "stade d'épuisement" qui suit inexorablement pourvu que l'agent stressant soit assez puissant et agisse assez longtemps, le pouvoir d'adaptation d'un être vivant étant toujours limité.

Dans ce sens, le ralentissement majeur à la tâche du d2 (signe d'un déficit de stimulation à l'environnement), ne serait plus le signe d'une « stratégie d'adaptation » pour éviter de menacer son intégrité. Au contraire, ce serait le signe d'un épuisement et d'une perte des capacités d'adaptation de l'organisme face à un stresser persistant.

La fatigue subjective, dans le groupe DM1, est corrélée au degré de handicap, à la somnolence, à la dépression et à l'anxiété ; la sphère cognitive est, quant à elle, sous-représentée. Seul le subtest Couleur du test de Stroop est significativement corrélé à la KFSS. Néanmoins, nous signalons qu'il existe quelques tendances à la corrélation entre fatigue subjective et les tests neuropsychologiques (notamment le TMT-B).

Ces résultats confirment que l'origine de la fatigue est multifactorielle. Dans cette perspective, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour une meilleure appréhension de ce symptôme, qui, rappelons-le, constitue la plainte principale des sujets DM1.

De plus, la fatigue subjective a un impact négatif sur la qualité de vie et l'adaptation sociale, chez les sujets du groupe DM1. L'ensemble de ces résultats confirme nos hypothèses

spécifiques, et soulignent l'importance de la prise en charge de ce symptôme dans la DM1 (Gallais, 2010).

L'étude de la fatigue chez des patients avec des problèmes de santé, notamment le Syndrome de Fatigue Chronique (SFC), ainsi que les pathologies neurologiques, peuvent nous éclairer sur la compréhension étiologique de la fatigue dans la DM1.

A- Dans la maladie de Parkinson, la littérature sur la fatigue souligne le rôle de l'hypoperfusion des régions frontales corticales et sous-corticales, observée à l'IRM (Abe *et al.*, 2000, cité dans Debray, 2003); et le rôle des lésions métaboliques et structurelles, notamment au niveau des ganglions de la base et de l'hypothalamus (Chaudhuri et Behan, 2000, dans les maladies neurologiques en général), dans la fatigue « centrale ». Ce type d'atteinte du SNC induirait un vécu d'épuisement physique, de même que de la fatigue mentale. Ainsi, la résolution de tâches intellectuelles entraînerait un coût attentionnel supérieur à des groupes contrôles. Selon plusieurs travaux [Capuron *et al.*, 2006, dans le SFC; Greim *et al.*, 2007b, dans la SEP], la fatigue centrale est associée à des altérations cognitives spécifiques, telles que les fonctions exécutives (résolution de problème, planification et flexibilité mentale), la mémoire de travail et l'attention soutenue. Dans la myasthénie, pourtant une pathologie du système nerveux périphérique, une corrélation entre fatigue mentale subjective et réduction des performances cognitives (attention, vitesse de traitement, fluences verbales, mémoire auditive, visuelle et visuoconstructive) a été montrée par Paul *et al.* (2002). Ce résultat souligne le lien étroit entre fatigue mentale perçue et perturbations « réelles » de la cognition. Capuron *et al.* (2006) montrent également cette corrélation chez des patients atteints de SFC. Chaudhuri et Behan (2004) avancent que le sentiment subjectif de fatigue trouve son origine au niveau du SNC. Ceci est relayé par l'étude de Cook *et al.* (2007), dont les résultats comparant des patients atteints de SFC et des sujets sains contrôles, suggèrent une association entre les sentiments subjectifs de fatigue mentale et les réponses cérébrales (évaluées par IRMf) pendant des tâches cognitives qui induisent de la fatigue. Une étude réalisée chez des sujets atteints de sclérose en plaques (SEP), comparés à des sujets sains (Greim *et al.*, 2007a), conclue que [1] la fatigue dans la SEP est un phénomène psychopathologique différent de la fatigue ressentie par les individus sains ; [2] que la fatigue dans la SEP serait principalement une fatigue centrale, caractérisée par une perception de la majoration de l'effort et par une endurance limitée dans les activités physiques et mentales soutenues ; [3] qu'il existe une

corrélation entre le sentiment de fatigue subjective et une réduction des performances objectives (physique et cognitive).

Dans la DM1, rappelons que certains auteurs (Meola *et al.*, 2003 ; Kuo *et al.*, 2008), observent justement une réduction du flux sanguin entraînant une importante hypo-perfusion des régions dorso-latérales et sous-corticales du lobe frontal, dans les ganglions de la base et l'hypothalamus. Ces atteintes du SNC sont accompagnées des mêmes troubles cognitifs décrits dans les études précédentes : fonctions exécutives, mémoire et capacités visuo-spatiales (*cf.* chapitre II). Compte tenu de ces points communs avec les autres pathologies sus-décrites, nous pouvons nous questionner sur l'existence d'une fatigue "centrale" dans la DM1, qui serait liée à des atteintes du SNC.

B- Dans des maladies du système nerveux périphérique, telles que la poliomyélite et la myasthénie, le handicap moteur et fonctionnel nécessitent des efforts musculaires accrus dans de nombreux gestes et déplacements. Ils requièrent une attention soutenue pour prévenir des chutes et une mobilisation mentale soutenue afin d'anticiper chaque activité, du fait des restrictions fonctionnelles imposées par la maladie. L'ensemble de ces phénomènes engendre de la fatigue (Schanke & Stanghelle, 2001, cité dans Debray, 2003 ; Paul *et al.*, 2002). Ici, le dysfonctionnement périphérique, et plus globalement le handicap fonctionnel, vont donc engendrer une fatigue, qui sera et physique et mentale.

Dans la DM1, ce type de difficultés fait aussi partie du tableau clinique. Ainsi, nous pourrions supposer que le handicap fonctionnel majeure l'expérience subjective de la fatigue.

C- Dans toutes les maladies chroniques, les patients présentent des troubles psychologiques, tels que dépression et/ou anxiété, ainsi qu'une diminution de satisfaction de la qualité de vie. En outre, les liens entre fatigue et difficultés psychosociales ont été soulignés. C'est le cas entre fatigue et troubles de l'humeur dans la maladie de Parkinson : une corrélation significative entre ces facteurs a été mise en évidence par Friedman & Friedman (2001) et par Havlikova *et al.* (2008). D'autre part, dans cette population, une forte corrélation est retrouvée entre la fatigue subjective (évaluée par la FSS) et des scores faibles de qualité de vie liée à la santé, chez des patients non déprimés et non déments (Herlofson & Larsen, 2002). Pour ce qui est de la maladie d'Alzheimer, notons que la fatigue serait surtout corrélée à l'anxiété (Desrouesné *et al.*, 2001, *cité dans* Debray, 2003). Dans la sclérose en plaques

(SEP), différentes études de la fatigue (Ford *et al.*, 1998 ; Janardhan & Bakshi, 2002 ; van der Werf *et al.*, 2003) ont montré une corrélation positive entre fatigue générale, fatigue mentale et les scores de dépression et d'anxiété. De même, sur 735 sujets SEP évalués par Chwastiak *et al.* (2005), 76 p. 100 des patients « fatigués » présentaient des scores de dépression élevés contre seulement 31 p. 100 des patients « non fatigués », révélant ainsi un lien entre fatigue et dépression. Greim *et al.* (2007b), mettent en évidence une corrélation entre le sentiment subjectif de fatigue et la dépression : le patient déprimé a une tendance à surévaluer sa fatigue subjective sans pour autant avoir de moins bons résultats aux tests objectifs de fatigue que les sujets non déprimés. Les auteurs concluent que la dépression altère la capacité de perception de la fatigue.

Dans le syndrome de fatigue chronique (SFC), la comorbidité entre fatigue et dépression n'est pas rare : entre 15% et 47%, selon les études (Abbey, 1996, *cité dans* Debray, 2003).

Nos résultats mettent en évidence la présence de dépression et/ou d'anxiété chez de nombreux sujets DM1. Ainsi, nous pouvons postuler l'existence d'une fatigue "secondaire" dans la DM1, qui serait en lien avec les troubles psychologiques des patients.

A partir de ces constats découle un certain nombre d'objectifs pour l'étude des facteurs à l'origine de la fatigue dans la DM1. Il existerait alors au moins trois types distincts de fatigue, selon leur origine. Une fatigue « centrale » qui serait en lien avec des dysfonctionnements du système nerveux central et avec des altérations cognitives. Une fatigue que nous appelons « adaptative », qui serait la conséquence des efforts mentaux et physiques nécessaires pour compenser le handicap et l'altération fonctionnelle (par ex., pour chaque loisirs, anticiper l'accessibilité ; à chaque promenade, se concentrer sur sa marche pour éviter les chutes ; toujours anticiper et évaluer le « coût » d'une activité et ses conséquences sur le reste de l'emploi du temps...), selon les ressources psychologiques individuelles (stratégies de coping, estime de soi...). Enfin, une fatigue que nous appelons « secondaire », et qui serait en lien avec les troubles psychologiques (dépression et/ou anxiété). Si fatigue « centrale » et fatigue « secondaire » sont déjà connues et bien documentées, la conception d'une fatigue « adaptative », d'origine à la fois centrale et périphérique, dont les conséquences comportementales varient selon les stratégies d'adaptation et la gestion du handicap par l'individu, est, elle, plus originale. Elle est perceptible dans la clinique du sujet handicapé fatigué, mais sa démonstration expérimentale représente un vaste défi. Pour ce faire, nous devons utiliser des échelles d'évaluation

pluridimensionnelles, qui permettent la catégorisation de sous-scores de fatigue, tels que :
fatigue cognitive, fatigue associée à des modifications de l'humeur, fatigue physique.

5. L'impact des facteurs psychopathologiques et neuropsychologiques sur l'adaptation sociale et la qualité de vie

Les sujets du groupe DM1, selon leur propre évaluation, sont globalement moins bien **adaptés socialement** que les sujets du groupe contrôle.

En revanche, les sujets DM1 ne sont pas moins bien adaptés que les sujets FSH.

Notre hypothèse, selon laquelle les sujets DM1 seraient moins bien adaptés socialement que les deux autres groupes, n'est que partiellement validée.

Globalement, les scores des sujets DM1 et FSH de notre étude peuvent être catégorisés comme une bonne adaptation sociale.

Le domaine de la « Vie sociale et des activités de loisirs » est le moins bien adapté, chez les sujets DM1. Puis, ce sont le fait de vivre seul et la relation de couple qui sont les domaines les moins bien adaptés. Les scores les plus bas dans ces domaines sont associés à une diminution de la qualité de vie.

Ainsi, il semblerait que les sujets vivant seuls souffrent de cette situation. Mais les sujets qui vivent en couple connaissent des problèmes conjugaux. D'une manière générale, les sujets DM1 sont moins bien adaptés dans leur rapport avec autrui que les sujets contrôles. De même, les sujets DM1 se jugent comme moins bien adaptés que les sujets contrôles en ce qui concerne les rapports avec la famille au sens large (les personnes qui ne vivent pas dans le foyer). En revanche, les relations avec la famille nucléaire, surtout avec les enfants vivant au foyer, sont très bien adaptées.

Ces résultats sont compatibles avec notre observation clinique. Les sujets atteints de DM1 ont une tendance au repli, dans le foyer. Des rapports très forts, quasi exclusifs parfois, se nouent entre les parents et les enfants. Ce phénomène est d'autant plus important entre les mères et leur enfant, surtout quand la mère est elle-même atteinte de la maladie. Mais ce lien privilégié – peut-être même rassurant, puisque nos résultats montrent que les contacts sociaux sont, eux, difficiles – est fragile. L'augmentation de l'intensité de la dépression et de l'anxiété est corrélée à une moins bonne adaptation sociale en ce qui concerne les sphères sociales et familiales (ainsi que le score global d'adaptation sociale). Les troubles psychopathologiques renforcent donc les difficultés sociales, et altèrent également la sphère familiale.

L'étude de Laberge *et al.* (2007) soulignait les « privations » économiques et sociales des sujets DM1. Les auteurs retrouvaient une corrélation entre ces difficultés et les répétitions de

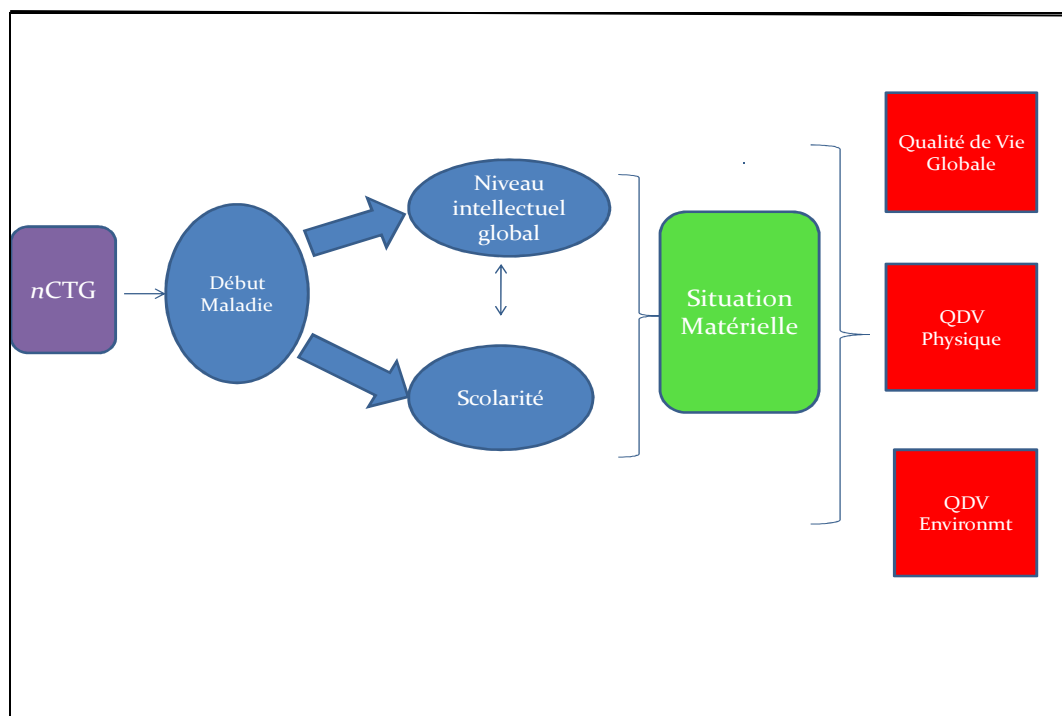
triplets CTG. Nous n'observons pas d'insatisfaction matérielle et économique chez nos sujets, par rapport aux autres sujets. Le dernier item de la SAS-SR évalue cette dimension par une question très claire : « Avez-vous eu assez d'argent pour faire face à vos besoins et à ceux de votre famille ces deux dernières semaines ? ». Le score moyen à cet item n'est pas significativement différent entre les trois groupes. Néanmoins, nous observons une corrélation positive entre les scores à cet item et le nombre de répétitions de CTG ($R = 0,45$; $p = 0,013$). Nous pensons que les corrélations significatives entre le n CTG, le niveau intellectuel global (MMSE) et le nombre d'années de scolarité, expliquent, en partie, la corrélation entre le nombre de CTG des sujets et leur inadéquation financière.

Ainsi, nous pouvons compléter le schéma suivant :

n CTG (\uparrow) \rightarrow début maladie (\downarrow) \rightarrow niveau intellectuel global (\downarrow) \leftrightarrow scolarité (\downarrow) \rightarrow Satisfaction de la situation matérielle (\downarrow)
--

D'autre part, nous savons que le domaine « Situation matérielle » de l'adaptation sociale est corrélé aux scores de qualité de vie globale, ainsi qu'aux domaines « physique » et « environnement » de la qualité de vie. Nous constatons ainsi que les facteurs associés à une réduction de satisfaction dans ces domaines de la qualité de vie sont d'origine bio(neuro)psychosociale, suivant le schéma suivant :

Schéma V.1. : Origine biologique indirecte de la diminution des domaines « physique », « environnement » et du score total de la qualité de vie, via des facteurs neuropsychosociaux



Ce qu'il faut retenir de ces résultats, c'est qu'en dépit de quelques différences subtiles, les sujets DM1 et les sujets FSH ont un vécu de la maladie relativement similaire. En ce qui concerne les scores moyens, il n'y a pas d'inadaptation sociale perçue importante. Cependant, si l'on considère les études de corrélations, nous observons, pour les deux groupes, l'impact majeur d'une moins bonne adaptation sociale sur le vécu émotionnel et affectif, ainsi que sur l'estime de soi.

Le domaine de la « Vie sociale et des activités de loisirs » est, pour les deux groupes de patients, un domaine au cœur de la fragilité émotionnelle. Les auteurs Abe *et al.* (1994) observaient chez des sujets DM1 une corrélation entre les activités de la vie quotidienne (Index de Barthel) et la dépression. Ils posaient alors l'hypothèse suivante : les symptômes

dépressifs sont causés par l'altération des activités quotidiennes ; tout en admettant que l'inverse est également possible. Nous pensons qu'il est plus important encore de considérer l'intrication de ces facteurs plutôt que de savoir qu'elle en est la cause et sa conséquence. Si l'on prend en compte la corrélation que nous observons entre le degré d'atteinte fonctionnelle et les troubles affectifs, alors nous pouvons supputer que la limitation fonctionnelle peut avoir, chez certains sujets, un impact négatif à la fois sur un plan objectif (réduction du nombre et de la qualité des activités sociales), et sur un plan subjectif (baisse de l'estime de soi). Ce sentiment subjectif altère l'image que ces sujets ont d'eux-mêmes. Il altère leur confiance. Ainsi, cet aspect subjectif renforce, en retour, les limitations sociales objectives que la maladie impose, et augmente l'intensité dépressive et/ou anxieuse des sujets. Cette hypothèse est validée par les résultats statistiques de notre étude. L'estime de soi est au cœur de nos statistiques factorielles. L'impact d'événements concrets (comme l'évolution de la maladie) sur l'estime de soi dépend de facteurs individuels, comme la personnalité du sujet, son histoire, la qualité de son entourage. Mais quand cette estime de soi est altérée, elle module les évaluations que le sujet a de la situation, de ses propres capacités à y faire face, du soutien qu'il pourra obtenir de ses proches ou des professionnels. Le sujet entre alors dans un cercle dysfonctionnel qui peut aboutir à des comportements anxieux (d'évitement, par exemple) et/ou à des troubles thymiques.

Dans la DM1, la **qualité de vie** globale, ainsi que les domaines « psychologique » et « physique » sont significativement altérés par rapport au groupe contrôle. En revanche, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes de patients, concernant de la QDV.

Chez les sujets DM1, ce sont les domaines « psychologique » et « physique » de la QDV qui sont les moins satisfaisants. Le domaine des « relations sociales » n'est pas significativement altéré.

Nos résultats quant à la qualité de vie dans la DM1 sont relativement similaires avec ceux de l'étude de Leplège *et al.* (2000) qui ont utilisé le même instrument d'évaluation (WHOQOL-26). En effet, dans leur étude également, les scores des domaines physique et psychologique sont les plus faibles chez les patients DM1. Les scores moyens des patients DM1 sont inférieurs à ceux des patients FSH, sans toutefois être significativement différents.

Dans le groupe DM1 de notre étude, l'âge des patients est significativement corrélé au score global et au domaine physique de la QDV. La durée de la maladie est négativement corrélée au score global et aux domaines physique, social et environnement de la QDV. Le degré de

handicap fonctionnel est négativement corrélé au score global et au domaine physique (ainsi qu'au domaine environnement sur l'échelle MDRS, mais pas à l'échelle de Boston) de la QDV. Le domaine physique de la qualité de vie est donc le plus influencé par les facteurs démographiques et cliniques.

D'autre part, l'intensité de la dépression est négativement corrélée au score total de la QDV et à ses domaines physique, psychologique et environnement. L'anxiété (trait et état) est négativement corrélée au score global et aux domaines psychologique et environnement de la QDV. L'estime de soi est positivement associée au score global, et aux domaines physique, psychologique et environnement de la qualité de vie. Un diagnostic de dépression majeure est associé à une moins bonne qualité de vie globale, et dans les domaines « psychologique » et « relations sociales ». Les domaines physiques et environnement de la qualité de vie sont largement influencés par les troubles psychologiques. Néanmoins, les domaines physique et social sont également associés à la dépression et à l'estime de soi.

L'utilisation de coping « centré sur le problème » favorise un meilleur sentiment de QDV global et dans ses domaines physique, psychologique et environnement. L'utilisation de ce style de coping explique même environ 80% des variations du score total de la qualité de vie. Les stratégies de coping centrées sur le soutien social sont positivement corrélées au score du domaine social de la QDV.

Une altération de la capacité d'attention concentrée (test d2) est significativement corrélée à une diminution de la QDV sociale. Les aspects cognitifs semblent très peu impliqués dans l'augmentation ou la diminution de la qualité de vie. Le fait d'être altéré ou non sur le plan cognitif n'implique pas de modification significative directe sur la qualité de vie.

Une étude de régression multiple montre que le score de qualité de vie globale est expliqué à 98% par le coping centré sur le problème, le domaine de la vie sociale et des loisirs de l'échelle d'adaptation sociale, l'anxiété-trait, la perte de contrôle émotionnel, la situation matérielle et l'estime de soi.

Ces résultats indiquent l'importance de la symptomatologie psychologique dans le vécu de la maladie. Pour Janssens et al. (2003), dans l'étude de la qualité de vie sur 101 patients atteints de sclérose en plaques, l'anxiété et la dépression sont des facteurs intermédiaires dans l'association entre le statut de handicap fonctionnel et la qualité de vie, plutôt que des facteurs modérateurs. Ces auteurs stipulent que l'anxiété et la dépression entraverait l'ajustement aux limitations physiques et résulteraient par une diminution de la qualité de vie.

Les résultats de l'étude multidimensionnelle d'Antonini *et al.* (2006) sont véritablement similaires aux nôtres. Sur un échantillon de 20 patients DM1 adultes, ils ont évalué la qualité

de vie liée à la santé par le MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) ; et ses relations avec les capacités cognitives et émotionnelles. Les sujets DM1 obtiennent des scores de qualité de vie inférieurs à ceux des sujets contrôles sains, dans tous les domaines. Les dimensions physiques et mentales de la SF-36 sont inversement corrélées avec l'âge, le degré de handicap, la dépression, l'anxiété et les altérations du contrôle attentionnel.

Dans notre étude, comme dans celle d'Antonini *et al.*, les interprétations sur les liens de causalité entre ces différents facteurs sont rendues difficiles par le plan transversal de l'étude. Des scores bas de qualité de vie peuvent être la résultante de la dépression : les sujets déprimés ont tendance à tout voir avec un certain degré de pessimisme. Mais l'inverse est également probable. Un sentiment d'insatisfaction quant aux différents domaines de la qualité de vie peut susciter de l'anxiété et un certain degré de dépression. Il semble surtout intéressant de songer aux interrelations entre les domaines physiques et psychologiques de la qualité de vie, et aux influences réciproques qu'ils exercent sur la perception du bien-être.

Nos résultats confirment que la qualité de vie est un concept multifactoriel. Si des aspects concrets de la maladie, tel que le vieillissement et le handicap fonctionnel, altèrent la qualité de vie des sujets, le vécu psychologique, lui, est tout autant important. En effet, le facteur de handicap fonctionnel altère spécifiquement la qualité de vie physique, tandis que les différents facteurs psychologiques altèrent la qualité de vie dans tous ses domaines.

Dans une étude sur la QDV dans la dystrophie musculaire en général, Boström et Ahlström (2005) observent que si les symptômes physiques se développent avant 20 ans, alors les sujets sont le plus souvent célibataires, sans enfant et dans une situation financière inférieure à celle de sujets dont la maladie est apparue plus tardivement. Si nous poursuivons leur raisonnement, on peut faire l'hypothèse que la construction du sujet et ses capacités interpersonnelles seraient ainsi majoritairement altérés lors de l'apparition d'un handicap fonctionnel avant l'âge adulte. Ainsi, tout ce dont un individu aurait besoin pour bâtir un sentiment de QDV optimum aurait été altéré dans son développement par l'apparition de la maladie. Cette hypothèse a l'avantage de déplacer le débat sur un modèle psycho-dynamique ; trop souvent, la rigueur statistique vient poser un voile sur les observations, en cachant l'idée que ce que l'on observe *hic et nunc* est aussi le résultat de processus dynamiques qui ont évolués tout au long de la vie. En effet, une corrélation statistique entre deux facteurs peut représenter un arbre qui cache la forêt : elle peut être insuffisante pour expliquer la réelle complexité des faits. Inversement, une absence de corrélation statistique entre deux facteurs

ne doit pas nous faire oublier l'implication indirecte que peut avoir ou avoir eu, à un moment donné, un des facteurs sur l'autre. Néanmoins, même si cette hypothèse a certainement sa part de véracité, elle semble occulter les possibles capacités d'ajustement des enfants et adolescents. Il ne faudrait pas, sur l'autre extrême du curseur, tout interpréter comme la conséquence unique du handicap. Les patients nous le rappellent au quotidien. L'histoire de la maladie, peu importe l'âge à laquelle elle apparaît, s'écrit sur une page qui n'est jamais blanche, pour reprendre l'analogie de Gargiulo (2009). La maladie vient s'inscrire sur l'histoire des individus. En effet, d'autres facteurs sont impliqués dans le vécu d'un individu malade : les traits de personnalité antérieurs, les relations précoces d'attachement, les modes de communication anciens et actuels, les schémas cognitifs, etc. Tous ces facteurs sont établis très tôt dans l'enfance, puis dans les différentes étapes de la vie, par le biais des déterminants génétiques (l'inné), ainsi que celui des interactions familiales, scolaires et, plus tard, sociales au sens large (l'acquis).

Pour tester cette hypothèse, nous avons divisé le groupe de patients DM1 en deux sous-groupes, selon l'âge d'apparition des symptômes (plus ou moins de 20 ans). Nous n'observons aucune différence significative sur les scores des différents domaines de qualité de vie, entre les deux sous-groupes. Nous n'observons aucune différence significative sur les différents domaines de l'adaptation sociale, ni de l'estime de soi, non plus. Ainsi, nos résultats ne valident pas l'hypothèse selon laquelle l'âge d'apparition de la maladie aurait un impact significatif sur la qualité de vie.

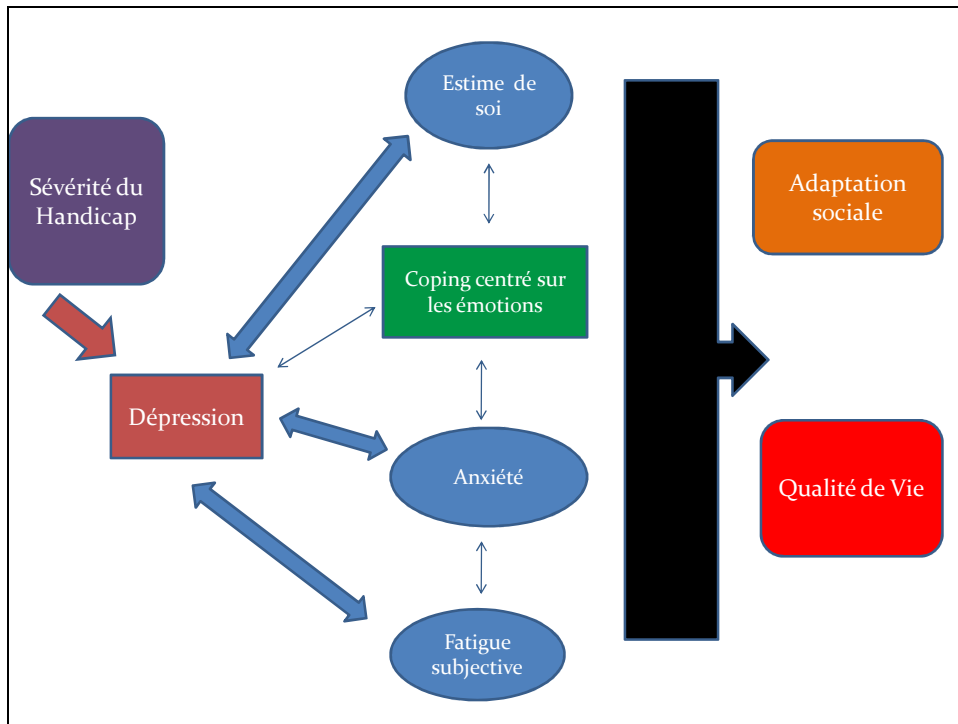
Sur le plan clinique, il faut retenir des résultats sur la qualité de vie, que faute de ne pas pouvoir proposer un traitement curatif aux patients atteints de la maladie de Steinert, un soutien psychologique et/ou social peut s'avérer utile pour améliorer la qualité de vie globale du sujet.

6. Synthèse des résultats

Si l'on considère l'ensemble des résultats descriptifs, nous observons un continuum entre les trois groupes. En effet, Les sujets DM1 obtiennent des scores significativement différents par rapport au groupe contrôles de sujets sains dans de nombreux domaines (apathie, dépression, estime de soi, score global d'adaptation sociale, MMSE, BREF, Stroop, TMT, mémoire des chiffres, qualité de vie globale, physique et psychologique). Les sujets DM1 et FSH obtiennent des scores qui ne sont pas significativement différents dans la plupart des évaluations (exception faite de l'apathie et des capacités cognitives suivantes : niveau intellectuel global, capacités attentionnelles et capacité d'inhibition) ; enfin, les sujets FSH et les sujets contrôles n'obtiennent aucun score qui soit significativement différent.

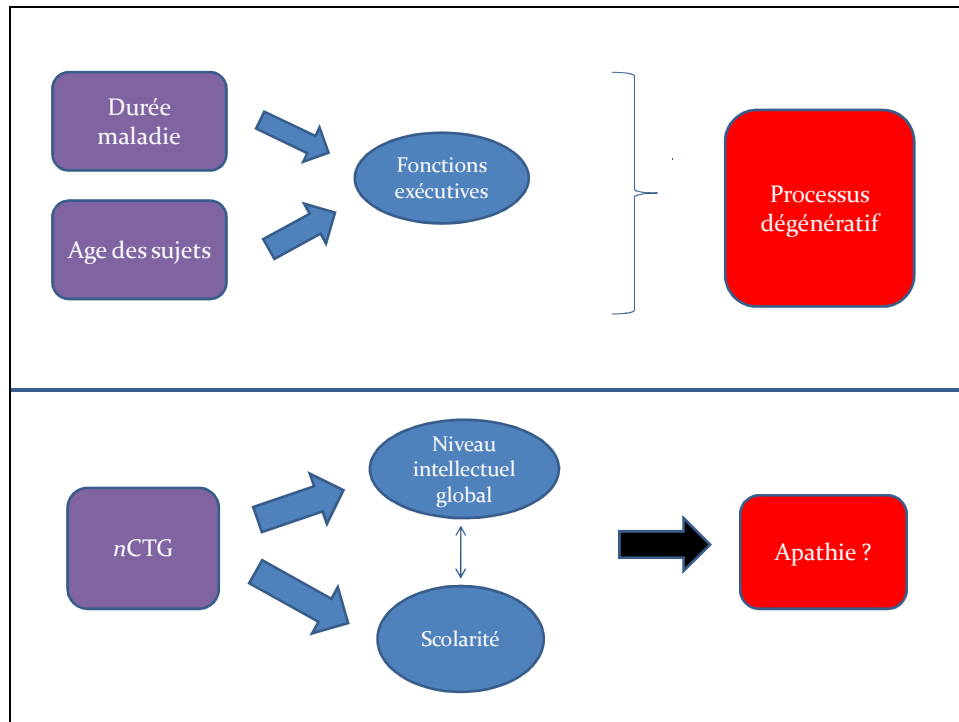
Les résultats aux études de corrélation objectivent deux modèles distincts d'adaptation à la dystrophie myotonique de Steinert. Ces modèles sont explicités sous forme de schéma ci-dessous :

Schéma V.2. : Modèle explicatif de l'implication des facteurs affectifs sur l'adaptation à la DM1



Un plus grand degré d'atteinte fonctionnelle est associé à une augmentation de la dépression. La dépression est elle-même corrélée à une réduction de l'estime de soi, à l'augmentation de l'anxiété et de la fatigue subjective. La dépression et l'anxiété sont intercorrélés. La symptomatologie anxio-dépressive et la réduction de l'estime de soi sont associées à l'utilisation d'un coping émotionnel. L'ensemble de ces facteurs est corrélé à une moins bonne adaptation sociale et une moins bonne qualité de vie dans les domaines psychologique et environnement.

Schéma V.3. : Modèle explicatif de l'implication des facteurs neuropsychologiques sur l'adaptation à la DM1



D'une part, la durée de la maladie et l'âge des sujets sont corrélés à des scores plus bas dans toutes les évaluations des fonctions exécutives. Nous interprétons ces résultats comme la conséquence d'un processus dégénératif circonscrit aux lobes frontaux.

D'autre part, le niveau intellectuel global et le nombre d'années de scolarité sont tous deux corrélés au nombre de répétitions de triplets CTG. L'apathie étant, d'une part, corrélée aux scores du MMSE (test d'évaluation rapide et grossier du niveau intellectuel global), et d'autre part, indépendante de la dépression et de l'éroussement affectif, nous formulons l'hypothèse que le syndrome apathie, dans la DM1, est d'origine centrale. Des études associant l'évaluation de l'apathie et l'imagerie cérébrale seront nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

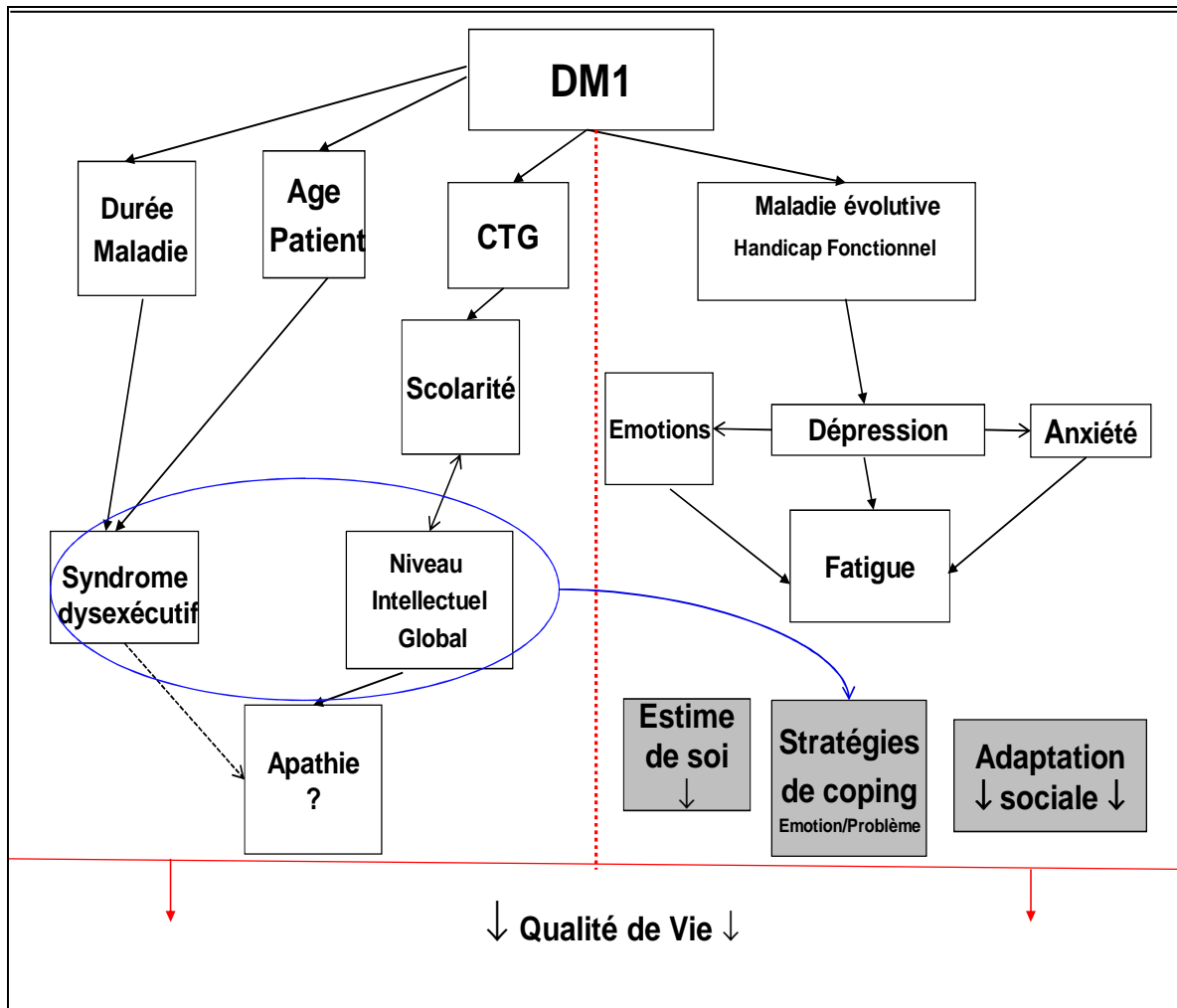
Mais une lecture intégrative et des études statistiques complémentaires permettent d'explicitier ces résultats autrement :

- les sujets DM1 naissent avec une mutation génétique (répétitions de triplets CTG sur le chromosome 19) plus ou moins importante. Cette répétition du nombre de CTG est corrélée avec le nombre d'années de scolarité et le niveau intellectuel global. Bien que ce lien n'ait pas une valeur prédictive individuellement, le *n*CTG détermine plus ou moins les capacités intellectuelles globales du sujet DM1. Dans les formes de l'adulte, cette altération est relativement modérée,
- indépendamment du statut cognitif global et du *n*CTG, il apparaît un phénomène de déclin progressif de certaines capacités cognitives, notamment les capacités dites exécutives,
- l'intensité de la dépression à la sévérité de l'atteinte fonctionnelle,
- la dépression est intercorrélée avec des troubles émotionnels, l'anxiété, ainsi qu'une diminution de l'estime de soi,
- dans l'adaptation à cette maladie, il est observé que le style de coping utilisé est fortement corrélé aux facteurs émotionnels et affectifs, ainsi qu'à l'estime de soi ; les stratégies « centrées sur l'émotion » sont peu opérantes. Inversement, les stratégies « centrées sur le problème » sont opérantes,
- si le niveau intellectuel global et les capacités exécutives des sujets sont particulièrement altérés, alors les sujets DM1 utilisent moins de stratégies de coping « centrées sur le problème », et plus de stratégies « centrées sur l'émotion » que les sujets non-altérés,
- tout le long de la maladie, les sujets DM1, pris dans leur ensemble, utilisent tous les styles de coping, sans préférence. Or, la durée de la maladie est corrélée à la sévérité du handicap. Les sujets témoins atteints de FSH utilisent dès le début de la maladie moins de stratégies de coping « centrées sur l'émotion » que les deux autres styles de coping ; mais, surtout, ils tendent à diminuer nettement l'utilisation de ce type de coping quand la maladie dure depuis plus de vingt ans.

→ Avec le temps, la maladie progresse. Les sujets DM1 devraient modifier leurs stratégies de coping pour une adaptation plus opérante. Néanmoins, nous n'observons aucune modification dans le choix du coping, mais plutôt une augmentation des troubles émotionnels, affectifs, de la fatigue subjective, une baisse de l'estime de soi, et une diminution des activités sociales. Tous ces facteurs sont associés à une diminution de la qualité de vie. Les altérations cognitives (atteinte cognitive globale et altération des capacités exécutives) semblent impliquées dans le manque de flexibilité du coping, en cela que les patients les plus altérés privilégient un coping « émotionnel » non opérant.

Nous proposons alors le modèle intégratif plurifactoriel de l'impact des facteurs psychologiques et neuropsychologiques dans l'adaptation à la DM1 :

Schéma V.4. : Impact des facteurs psychopathologiques et neuropsychologiques dans l'adaptation à la DM1, modèle intégratif



Ces résultats montrent l'intérêt d'une analyse plurifactorielle. Plutôt qu'une opposition entre facteurs primaires et secondaires, on y observe, dans un contexte de troubles affectifs « réactionnels », les interactions subtiles entre émotions, cognition et adaptation au stress causé par une maladie évolutive.

Sur la base de nos résultats, nous considérons que les techniques psychosociales de prise en charge des personnes malades ou stressées trouveront leur efficacité auprès des patients neuromusculaires qui font l'expérience de perturbations émotionnelles et affectives dues à leur maladie. Ces techniques visent à modifier les processus d'évaluation et les stratégies d'ajustement, notamment par le renforcement des stratégies bénéfiques et la réduction des stratégies nocives.

Ce point nous paraît essentiel, d'un point de vue clinique. En effet, travailler sur l'estime de soi et les réactions anxieuses du sujet face à une situation stressante pourrait être une cible psychothérapeutique privilégiée, lorsqu'un sujet présente des perturbations émotionnelles et affectives, mêmes transitoires. Bien entendu, nous n'avons pas la prétention de révolutionner la psychothérapie, puisque tout processus psychothérapeutique cible justement ces aspects. Néanmoins, nos résultats soulignent le lien qui existe entre des caractéristiques individuelles stables, des modalités de réactions au stress qui dépendent de ces caractéristiques, et des réactions émotionnelles et thymiques transitoires. Ceci correspond notamment au modèle transactionnel (Lazarus & Folkman, 1984) cité précédemment. De plus, cela permet de mettre en évidence que certains processus transactionnels semblent particulièrement nocifs dans l'adaptation à la maladie neuromusculaire.

La participation à des groupes de parole, ou l'implication dans des associations de malades pourrait, en soi, améliorer la perception que le sujet a de son soutien social ; « un soutien social perçu comme satisfaisant accroît [...] le bien-être des patients » (Bruchon-Schweitzer, 2002). Les thérapies comportementales et cognitives (TCC) ont été appliquées à des patients atteints de diverses pathologies (cancer, douleur chronique, cardiopathies, VIH, sujets déments, etc.). Bruchon-Schweitzer (2002) en décrit les trois objectifs principaux :

- identifier, puis modifier les « pensées erronées » ; les remplacer par des pensées plus réalistes ;
- renforcer les stratégies d'ajustement efficaces, réduire les stratégies nocives (on peut par exemple apprendre à s'affirmer, à communiquer, etc.) ;
- réduire à la fois certaines cognitions erronées et les comportements nocifs qui y sont associés ; on utilise alors simultanément plusieurs techniques (restructuration cognitive, imagerie mentale, biofeedback, relaxation, etc.).

De plus, par son approche didactique (appelée « psycho-éducation »), les TCC peuvent aussi avoir un impact positif sur l'observance des traitements (médicaments, appareillages,

rééducation, etc.) ; ainsi que sur les conséquences psycho-physiologiques de certaines pathologies somatiques : troubles du sommeil, fatigue.

L'efficacité des TCC dans la prise en charge des troubles émotionnels et affectifs des patients malades n'a pas encore été suffisamment validée. Néanmoins, une littérature de plus en plus abondante sur le sujet malade nous permet d'être optimistes (par exemple : Kraus *et al.* (2002) sur l'anxiété chez des patients déments ; Bernardy *et al.* (2010) sur la douleur et la dépression dans la fibromyalgie).

Montel (2007)⁴³ propose un modèle d'intervention psycho-pédagogique. Ce modèle multifactoriel est centré sur le patient. On y retrouve des techniques d'information sur la maladie, de la relaxation, un travail autour des stratégies cognitives, des techniques de résolution de problèmes et de coping (IRCPc).

Ce type de prise en charge centré sur la psycho-éducation et des techniques cognitives centrées sur le problème semblent être adaptés aux sujets atteints de DM1. Il s'agit d'une prise en charge psychothérapique encrée dans la réalité du patient. Ce type de proposition correspond aux demandes que nous recevons de la part des sujets DM1 qui consultent et désirent un suivi psychologique. Les sujets DM1 qui, dans notre pratique clinique, font une demande de suivi psychologique, ont en effet des attentes de conseils. Leurs demandes concernent, dans la plupart des cas, des problématiques actuelles, circonscrites et conscientes. Il peut s'agir de difficultés relationnelles et/ou professionnelles causées par la dysarthrie ; d'un manque d'énergie et/ou d'un sentiment de fatigue ; de problèmes ou de conflits conjugaux et/ou familiaux ; enfin, de difficultés cognitives telles que trouble de la mémoire, lenteur dans l'exécution des tâches.

Spécifiquement, les troubles d'attention/concentration, les troubles des fonctions exécutives et l'apathie constituent des symptômes de ce que l'on appelle le « handicap invisible ». Les sujets atteints de DM1 sont régulièrement confrontés à ce problème. En effet, dans la forme classique de l'adulte, ces altérations cognitives et comportementales peuvent apparaître en dehors de toute symptomatologie musculaire significative. De plus, comme nous l'avons observé dans ce travail, les troubles neuropsychologiques sont progressifs, et peuvent se présenter dans un contexte d'intelligence globale normale. Il existe donc un profil de sujets

⁴³ Dans son travail de thèse intitulé : « Coping et qualité de vie en lien avec l'humeur et les émotions dans la sclérose en plaques et la maladie de Parkinson ». Thèse de doctorat de Psychologie, soutenue le 26 novembre 2007 à l'Université Paris Descartes.

DM1 avec peu ou pas d'atteinte musculaire, un niveau scolaire avancé, mais qui présentent une certaine lenteur, un déficit d'inhibition, des difficultés de concentration, des troubles de la mémoire, des difficultés à exécuter plusieurs tâches en même temps, des difficultés à comprendre des explications un peu complexes, des difficultés à comprendre l'humour au second degré, qui peuvent avoir du mal à initier une action qu'ils savent pourtant faire, qui peuvent ne pas prendre d'initiative, etc. Ils ne s'en plaignent pas toujours spontanément, notre évaluation des plaintes principales le montre bien. Mais pour certains sujets, au contraire, cette problématique est centrale et majeure, avec des conséquences sur les sphères sociales et professionnelles. A ce tableau peuvent s'ajouter une fatigabilité majeure et une somnolence diurne excessive.

Bien entendu, les déficits cognitifs sont toujours source de souffrance ; mais dans le contexte du handicap invisible, le corps ne vient pas marquer le symptôme. Il y a un décalage entre ce que le sujet « donne à voir » et ce qu'il produit sur les plans cognitif et communicationnel. Si la situation de handicap se décrit comme la discordance entre les performances de l'individu et les attentes de la personne et du milieu, alors le handicap invisible est une situation de handicap « extrême ». De par l'invisibilité de son handicap, l'environnement (et le sujet lui-même) ne s'attend à aucune modification des performances du sujet.

Il est primordial de reconnaître l'intrication entre les troubles psychologiques et le handicap invisible. Les frustrations liées au handicap invisible peuvent se développer et laisser la place à une anxiété sévère, ainsi qu'à des comportements d'évitement. D'autre part, l'incompréhension d'autrui, voire les stigmatisations liées aux troubles du handicap invisible, peuvent être causes d'un repli sur soi, d'une détresse dépressive. Inversement, la dépression, chez un sujet DM1, peut majorer les symptômes du handicap invisible : majoration de la lenteur idéomotrice, des troubles de la mémoire, des troubles de la concentration, des comportements apathiques, etc. Pour illustrer notre propos, nous avons colligé deux comptes-rendus d'évaluations multifactorielles de patients DM1, peu atteints sur le plan musculaire. Le sujet n°1 fait état d'une patiente se plaignant de troubles cognitifs. Le bilan n'objective pas d'altérations neuropsychologiques à la mesure de la plainte de la patiente. En revanche, l'évaluation psychologique met en exergue une altération de l'estime de soi et des troubles anxieux et dépressifs. Ces troubles émotionnels majorent le vécu subjectif des altérations cognitives. Le sujet n°2 est une jeune patiente dont le diagnostic de DM1 a été porté lors de la naissance de son fils qui présente une forme congénitale (ici, le phénomène d'anticipation est spectaculaire, puisque cette femme ne présente aucun symptôme musculaire). Chez cette

patiente en 3^{ème} année d'école de commerce, le bilan objective un ralentissement cognitif majeur, en l'absence de troubles affectifs. La patiente présente un manque de confiance en soi (l'estime de soi est significativement faible) qui suscite un comportement d'hyper-contrôle. Celui-ci majore le ralentissement, mais ne permet pas une augmentation des performances qualitatives. Ce ralentissement cognitif a toujours été contraignant pour la patiente, qui ne pouvait effectuer qu'une partie de ses contrôles sur table. Le niveau intellectuel est bon, et la patiente a ainsi pu faire des études supérieures. Cependant, il existe un décalage entre ces altérations cognitives et le niveau intellectuel global. C'est pourquoi, lors d'un entretien d'embauche très important pour la patiente, sa lenteur a été reprochée et elle n'a pas pu obtenir le poste. Même si la patiente n'est pas déprimée, elle a été profondément marquée par cet échec. Les conséquences psychosociales de ses troubles neuropsychologiques « invisibles » sont majeures.

Dans la FSH, les capacités cognitives sont rarement altérées (en dehors des scores sur les fonctions exécutives que nous avons obtenues dans cette recherche). La maladie entraîne des malformations physiques visibles et parfois spectaculaires. Les sujets atteints de FSH désireux d'entreprendre un travail psychologique font plutôt une demande d'ordre psychodynamique. La maladie suscite un travail psychique de reconstruction identitaire.

Prendre en charge les troubles affectifs chez des sujets atteints de diverses pathologies revient aussi à inscrire la dépression ou l'anxiété comme des symptômes singuliers. Il s'agit de processus psychiques propres à l'humain, indépendamment du statut de handicapé : « du point de vue du psychologue, une maladie neuromusculaire ne peut être pensée en dehors de la personne malade et sur un fond d'histoire et d'inconscient. Toute généralisation sur des typologies, sur des traits de personnalité et sur des modes adaptatifs devraient être relativisée à la lumière de la personne malade dans ce qu'elle a de strictement singulier » (Gargiulo, 2009).

Nos résultats semblent confirmer l'origine psychogène et réactionnelle des troubles affectifs dans la DM1. Les approches thérapeutiques sont alors diverses, mais l'efficacité est relativement similaire tant qu'une relation de confiance (l'alliance thérapeutique) se noue entre le patient et son thérapeute (Van straten *et al.*, 2010). Le patient doit adhérer, et dans une certaine mesure, s'approprier la théorie du thérapeute. Le thérapeute doit appréhender l'expérience de la maladie du patient. Ils explorent ensemble ses représentations et ses ressentis sur la maladie. Le rôle du psychologue, c'est d'aider le patient (sujet de sa maladie)

à donner du sens à ses troubles. Des explications scientifiques sont parfois nécessaires, mais il s'agit surtout d'écouter le patient et/ou son entourage parler de leurs angoisses de perte de la marche, de perte de désirabilité sociale, de transmission de la maladie aux enfants, etc.

Le clinicien doit également appréhender la personnalité du sujet. C'est la base de toute thérapie. Le travail s'effectue ensuite, selon les écoles théoriques, soit sur la façon dont les expériences contemporaines viennent faire écho à certains événements de vie infantiles, soit sur les pensées et les comportements actuels.

Cependant, les cliniciens rencontrent des difficultés spécifiques à faire adhérer les patients DM1 à une thérapie. Il s'agit d'un « vrai débat », régulièrement discuté lors de rencontres entre professionnels et représentants des familles de personnes atteintes de la maladie de Steinert. L'exemple le plus manifeste est celui de la ventilation nocturne non-invasive. Les praticiens spécialistes de la respiration expriment régulièrement les difficultés qu'ils rencontrent spécifiquement auprès des sujets DM1. Il s'agit de problèmes d'adhésion et/ou de compliance au protocole de ventilation. On observe alors des comportements de refus. Le refus est parfois brutal et non argumenté. Ou bien, les patients ne se ventilent que quelques heures, ne suivant pas les prescriptions du clinicien.

Du point de vue du psychologue, nous observons certaines particularités chez les patients atteints de DM1 que nous suivons. Les difficultés « d'insight » sont assez aisément dépassées au cours de l'entretien. Les patients sont capables d'exprimer leurs difficultés, leurs plaintes. Mais cette expression se fait souvent sur le mode de l'énumération. Les sujets DM1 ont parfois du mal à élaborer autour de leurs plaintes. Ils présentent des difficultés à « se penser ». Les associations d'idées et les interprétations sont laborieuses. Il faut le plus souvent faire le travail « à la place » du patient. Celui-ci – en lien avec les troubles cognitifs décrits précédemment – demeure « collé » au signifié ; il ne peut que rarement prendre de la distance par rapport aux mots ou aux situations pour en dégager un autre sens. Quant le patient est capable d'élaborer et d'associer, l'effet cathartique semble se diluer. Il n'a pas la puissance libératrice observée par ailleurs en psychothérapie.

Il ne s'agit pas ici d'une généralité, qui devrait enfermer l'ensemble des personnes atteintes de dystrophie myotonique de Steinert dans une représentation unique. Il s'agit simplement de traits caractéristiques observés chez un certain nombre de patients. Au premier abord, il semble complexe de concilier l'exercice de recherche avec celui de la pratique clinique. L'objectif du premier étant de définir des traits communs dans une population donnée, alors que l'objectif du second est, au contraire, de permettre au sujet de reconstruire le fil de son

histoire, de donner un sens singulier à des événements partagés par tous (ou par un certain nombre de personnes, s'il s'agit de la maladie).

Pour résumer, il semble que les manifestations psycho-comportementales observées dans la DM1 soient composées, en partie de caractéristiques communes à la situation de handicap, en partie de caractéristiques spécifiques à la maladie de Steinert, et en partie de caractéristiques propres au sujet. Ainsi, dans la DM1, l'aidant et/ou le clinicien doivent toujours poser un regard pluriel sur le patient qu'ils entourent : un va-et-vient entre spécificité de la maladie et singularité du sujet.

VI. LIMITES ET PERSPECTIVES DE L'ETUDE

La corrélation entre les anomalies cérébrales (lésions de la substance blanche et atrophies cérébrales notamment) et le nombre de répétitions de **triplets CTG** n'étant pas clairement objectivée dans toute la littérature, nos résultats peuvent être biaisés. En effet, nous avons évalué et comparé nos données psychologiques en rapport avec le nombre de répétitions de CTG, en faisant des suppositions sur le fonctionnement cérébral via les CTG. Or, ce procédé peut susciter des erreurs. Comme nous l'avons déjà mentionné, il serait plus judicieux d'établir les corrélations entre des données cliniques et les *n*CTG directement issues du tissu cérébral (Fortune *et al.*, 2000). Des différences significatives ont été observées entre le nombre de CTG dans les différents tissus somatiques.

Une autre façon intéressante de procéder serait de faire une recherche explorant directement les liens entre troubles émotionnels ou de l'humeur et anomalies cérébrales, par des techniques modernes d'observation (IRMf, TEP). S'il existe un nombre de plus en plus important de travaux comparant les capacités cognitives et les anomalies du système nerveux central (SNC), les études sur troubles affectifs et SNC sont plus rares. L'étude récente de Winblad *et al.* (2010) sur la dépression est une illustration de ce vers quoi nous tendons.

Sur la base de nos résultats, nous pensons qu'un tel schéma d'étude – étude des corrélats cliniques et neuronaux - sur l'apathie dans la DM1, est une voie de recherche prometteuse.

La SAS-SR, qui est une auto-évaluation de **l'adaptation sociale**, est sensible au manque d'insight, à l'anosognosie ou au déni, ainsi qu'à la désirabilité sociale. Les résultats doivent donc être nuancés en toute connaissance de causes. A l'avenir, dans une étude focalisée sur ces aspects, nous pouvons conseiller l'utilisation conjointe de l'échelle SAS et du questionnaire SAS-SR, comme le proposent les auteurs eux-mêmes. L'échelle SAS (Weissman *et al.*, 1974) est une mesure hétéro-évaluée de l'adaptation sociale. Elle correspond à un entretien semi-structuré (composé de 51 items). Cela permet de comparer l'évaluation des sujets avec celle d'un observateur extérieur ; et de tenter ainsi de comprendre les éventuelles différences d'appréciation.

Pour les raisons évoquées précédemment, il nous était tout-à-fait impossible de proposer un tel design d'étude, dans notre présent travail (le temps d'évaluation sur ce domaine précis de

l'adaptation sociale aurait été beaucoup trop important pour croiser avec toutes les dimensions que nous souhaitions observer).

Une fois de plus, l'objectif de cette étude étant l'évaluation, dans une perspective intégrative, des difficultés psychologiques pouvant apparaître dans l'adaptation à la maladie de Steinert, nous avons souhaité utiliser les outils les plus courts possibles. L'analyse des **stratégies de coping** en trois facteurs principaux, associés aux composantes affectives, émotionnelles et cognitives, permet de riches interprétations.

Mais nous sommes aussi conscients de l'utilité, à l'avenir, d'une investigation plus fine, plus approfondie, des stratégies de coping. Nous pensons à des outils comme la Ways of Coping Checklist – Revisée, de Folkman et Lazarus, et validée en français par Graziani *et al* (1998). Ce questionnaire comprend 38 items, et permet l'interprétation des stratégies de coping utilisées par les sujets en 10 facteurs : Résolution de problème, Evasion, Soutien Social, Auto-Contrôle, Fuite/Évitement, Responsabilité, Résignation, Diplomatie, Confrontation et Evolution personnelle. Ou encore le COPE (Carver *et al.*, 1989), qui contient 13 échelles de 4 items chacune. Cet outil permet d'étudier les petites facettes des stratégies générales de coping : coping « actif », planification, suppression des activités concurrentes, s'imposer des contraintes, recherche de soutien instrumental, recherche de soutien émotionnel, réinterprétation positive, acceptation, coping religieux, expression des émotions, évitement comportemental, évitement cognitif.

Dans une étude centrée sur cet aspect de l'interaction stressante individu/maladie, il serait également intéressant de compléter l'investigation par l'évaluation des antécédents (événements de vie, développement psychique), des variables sociales (familiale, professionnelle) et des caractéristiques psychologiques individuelles (traits), ainsi que les variables cognitives (stress perçu, contrôle perçu) qui modèrent la relation stress-détresse.

Dans la continuité de notre travail de thèse, nous avons pour projet, au sein de l'équipe de psychologues de l'Institut de Myologie, la création d'un outil multidimensionnel d'évaluation psychologique, spécifique à la dystrophie myotonique de Steinert adulte.

Nous avons été inspirés dans ce projet par le protocole « d'Evaluation Comportementale dans la Maladie de Parkinson » (ECMP, Ardouin *et al.*, 2009).

Selon nous, nos résultats montrent l'importance que l'outil d'évaluation psychocomportementale de la DM1 comprenne l'évaluation de domaines tels que : humeur dépressive (avec ses composantes émotionnelles « émoussement » vs « dyscontrôle et hyperémotionnalité »), anxiété, apathie, fatigue, somnolence, ainsi que les troubles mnésiques, attentionnels et exécutifs (notamment dans la sphère socioprofessionnelle). Cet outil aurait à la fois un intérêt clinique pour les praticiens (prise en charge, évolution des patients, guide d'entretien), et dans les protocoles de recherche (il serait une mesure standardisée de l'évolutivité des aspects comportementaux et/ou cognitifs au cours d'un traitement ou d'une rééducation).

CONCLUSION

Sur 41 sujets adultes, atteints de dystrophie myotonique de Steinert (DM1), évalués sur les aspects psychologiques et neuropsychologiques, les résultats nous ont permis de souligner que :

1- Par rapport à des sujets sans pathologie neuromusculaire issus de la population générale (20 sujets), les sujets DM1 sont plus déprimés, plus apathiques, plus fatigués, ils ont une moins bonne estime de soi, une diminution de la sensation d'énergie, une altération intellectuelle globale, une altération des fonctions exécutives et des capacités attentionnelles, ainsi qu'une qualité de vie moins bonne sur le score total et sur les domaines physique et psychologique.

2- Par rapport à des sujets atteints de myopathie facio-scapulo-humérale (19 sujets), les sujets DM1 sont plus apathiques, et ils présentent une altération du niveau intellectuel global, des capacités attentionnelles et de l'inhibition.

L'apathie et les troubles cognitifs cités sont donc des modifications intrinsèques à la DM1, dont l'origine serait organique (système nerveux central).

3- Sur les scores obtenus aux évaluations neuropsychologiques dans la DM1, nous observons deux types de corrélations différentes :

D'une part, le nombre de répétitions de triplets CTG est inversement corrélé au niveau intellectuel global et au niveau de scolarité.

D'autre part, les capacités cognitives exécutives sont inversement corrélées avec la durée de la maladie et l'âge des sujets DM1. Ce résultat va dans le sens d'un déclin progressif des fonctions cognitives sous-tendues par le lobe frontal.

4- Dans la DM1, un plus grand degré de handicap est corrélé à une augmentation de la dépression. La dépression est elle-même corrélée à une plus grande anxiété, à une diminution de l'estime de soi, et à une sensation de fatigue excessive. L'ensemble de ces facteurs est corrélé à l'utilisation de stratégies de coping « centrées sur l'émotion ». De plus, tous ces domaines sont indépendants du nombre de répétitions de CTG et des troubles cognitifs.

Inversement, le coping « centré sur le problème » est corrélé à une meilleure estime de soi et à des degrés moindres de dépression.

Ces résultats semblent en faveur de conséquences secondaires à une affection chronique incurable et évolutive.

Ces résultats témoignent de la nécessité d'être attentif, dans la prise en charge des patients DM1, aux périodes critiques d'évolution de la maladie. Il semble que « l'usure provoquée par la chronicité de la maladie peut être à l'origine de sentiments négatifs, d'une tension intérieure constante provoquant dépression et désespoir, anxiété et angoisse » (Gargiulo, 2009). Il existe des périodes de vulnérabilité psychologique inhérentes aux pathologies neuromusculaires : la révélation de la maladie, la dégradation fonctionnelle progressive, la perte de la marche, les changements contraints de lieu de vie ou de situation professionnelles. Il est important d'accompagner les patients, dans ces périodes, avec d'autant plus de présence et d'attention.

5- L'altération du niveau de capacité intellectuelle globale et des capacités exécutives influencerait, chez les sujets DM1, les capacités de flexibilité dans l'utilisation des stratégies de coping. En effet, les sujets DM1 altérés au niveau cognitif privilégient le coping émotionnel, alors que celui-ci est inopérant. De plus, les sujets DM1 ne modifient pas leur utilisation de coping dans le temps, à la différence des sujets atteints de FSH, qui, eux, diminuent l'utilisation du coping émotionnel quand la maladie évolue.

Puisque les stratégies de coping « centrées sur l'émotion » sont corrélées à une augmentation de la dépression, les altérations cognitives, dans la DM1, influencent indirectement l'intensité des troubles de l'humeur.

Les résultats de notre étude soulignent l'importance d'un travail de remédiation sur les stratégies de coping et les modes de réactivité au stress, selon les déterminants propres au sujet (comme par exemple l'anxiété-trait). Les thérapies comportementales et cognitives semblent pertinentes dans cette perspective. Les techniques de restructuration cognitive et de résolution de problèmes permettraient de rompre les cercles dysfonctionnels liés au stress, et d'apporter des solutions concrètes aux patients qui en font la demande.

L'accompagnement de personnes atteintes de la maladie de Steinert implique, certes, la prise en compte de caractéristiques spécifiques. L'apathie, par exemple, peut « paralyser » le sujet dans sa tentative de mobilisation pour faire face à la maladie. Elle empêche de s'ouvrir aux autres, de rechercher spontanément des loisirs, des centres d'intérêts qui rompent la solitude. Les troubles cognitifs sont parfois un frein à la libération de la parole, ou aux effets

cathartiques des interprétations et des associations. Le travail psychothérapeutique d'inspiration analytique peut alors être limité. Cependant, ces caractéristiques ne doivent pas être généralisées à tous les patients atteints de DM1. De plus, la maladie est inéluctablement source de souffrance psychique pour la personne atteinte et pour son entourage familial. Elle a son centre dans l'univers privé de chacun. Chacun l'exprime avec ses propres mots, qui se réfèrent à son histoire. Elle demande à être reçue, reconnue et comprise, dans ce que chacun a de plus singulier. Ce positionnement de la part de l'aidant, de la famille et du professionnel, constitue en soi, pour le malade, une aide à l'adaptation à la maladie.

Enfin, nos résultats confirment qu'une approche intégrative biopsychosociale permet une lecture plus fine de l'adaptation des sujets face à la maladie. Aucune des composantes biologique, psychologique ou sociale n'est suffisante à elle-seule pour expliquer le fonctionnement d'un individu face à l'adversité. Une adaptation satisfaisante à la maladie nécessite donc l'intégrité des ressources cognitives et sociales, et implique un certain degré de bien-être psychique. Nous pouvons ainsi considérer que la maladie de Steinert constitue un modèle privilégié dans l'étude des comportements d'adaptation à l'adversité.

BIBLIOGRAPHIE

Aaronson LS, Teel CS, Cassmeyer V, Neuberger GB, Pallikkathayil L, Pierce J, et al. Defining and measuring fatigue. *Image J Nurs Sch*. 1999;31(1):45-50.

Abe K, Fujimura H, Toyooka K, Yorifuji S, Nishikawa Y, Hazama T, et al. Involvement of the central nervous system in myotonic dystrophy. *J Neurol Sci*. 1994 Dec 20;127(2):179-85.

Ahlstrom G, Gunnarsson LG. Disability and quality of life in individuals with muscular dystrophy. *Scand J Rehabil Med*. 1996 Sep;28(3):147-57.

Ahlstrom G, Sjoden PO. Coping with illness-related problems and quality of life in adult individuals with muscular dystrophy. *J Psychosom Res*. 1996 Oct;41(4):365-76.

ANAES. Recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. février 2000 [updated février 2000; cited]

Angeard N, Gargiulo M, Jacquette A, Radvanyi H, Eymard B, Heron D. Cognitive profile in childhood myotonic dystrophy type 1: is there a global impairment? *Neuromuscul Disord*. 2007 Jun;17(6):451-8.

Antonini G, Mainero C, Romano A, Giubilei F, Ceschin V, Gragnani F, et al. Cerebral atrophy in myotonic dystrophy: a voxel based morphometric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Nov;75(11):1611-3.

Antonini G, Soscia F, Giubilei F, De Carolis A, Gragnani F, Morino S, et al. Health-related quality of life in myotonic dystrophy type 1 and its relationship with cognitive and emotional functioning. *J Rehabil Med*. 2006 May;38(3):181-5.

Arbus C. Stratégies de prise en charge des troubles psycho-comportementaux. *Neurologie pratique*. 2008;39; Cahier 2(Novembre).

Ardouin C, Chereau I, Llorca PM, Lhomme E, Durif F, Pollak P, et al. [Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Nov;165(11):845-56.

Ashizawa T. Myotonic dystrophy as a brain disorder. *Arch Neurol*. 1998 Mar;55(3):291-3.

Austenfeld JL, Stanton AL. Coping through emotional approach: a new look at emotion, coping, and health-related outcomes. *J Pers*. 2004 Dec;72(6):1335-63.

Bachmann G, Damian MS, Koch M, Schilling G, Fach B, Stoppler S. The clinical and genetic correlates of MRI findings in myotonic dystrophy. *Neuroradiology*. 1996 Oct;38(7):629-35.

Bailes S, Libman E, Baltzan M, Amsel R, Schondorf R, Fichten CS. Brief and distinct empirical sleepiness and fatigue scales. *J Psychosom Res*. 2006 Jun;60(6):605-13.

- Bailly D. Stress, anxiété, dépression : une perspective développementale. *Canal Psy*. 2000;5:74-80.
- Bak M, Krabbendam L, Delespaul P, Huistra K, Walraven W, van Os J. Executive function does not predict coping with symptoms in stable patients with a diagnosis of schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2008;8:39.
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2000 Mar;10(3):295-307.
- Belmont A, Agar N, Hugeron C, Gallais B, Azouvi P. Fatigue and traumatic brain injury. *Ann Readapt Med Phys*. 2006 Jul;49(6):283-8, 370-4.
- Belzung C. *Biologie des émotions*. Bruxelles: De Boeck; 2007.
- Bernardy K, Fuber N, Kollner V, Hauser W. Efficacy of Cognitive-Behavioral Therapies in Fibromyalgia Syndrome - A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Rheumatol*. Aug 3.
- Besche-Richard C, Bungener C. *Psychopathologies, émotions et neurosciences*. Paris: Belin; 2006.
- Bird TD, Follett C, Griep E. Cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983 Nov;46(11):971-80.
- Bonnet A-M, Hergueta T, Czernecki V. *La maladie de Parkinson. Reconnaître, évaluer et prendre en charge les troubles cognitifs*. Paris: Elsevier Masson; 2007.
- Bostrom K, Ahlstrom G. Quality of life in patients with muscular dystrophy and their next of kin. *Int J Rehabil Res*. 2005 Jun;28(2):103-9.
- Boyer F, Morrone I, Laffont I, Dizien O, Etienne JC, Novella JL. Health related quality of life in people with hereditary neuromuscular diseases: an investigation of test-retest agreement with comparison between two generic questionnaires, the Nottingham health profile and the short form-36 items. *Neuromuscul Disord*. 2006 Feb;16(2):99-106.
- Brickenkamp R. *Le test d2 d'attention concentrée*. Paris: Editest; 1966.
- Broughton R, Stuss D, Kates M, Roberts J, Dunham W. Neuropsychological deficits and sleep in myotonic dystrophy. *Can J Neurol Sci*. 1990 Nov;17(4):410-5.
- Bruchon-Schweitzer M. *Psychologie de la santé : Modèles, concepts et méthodes*. Paris: Dunod; 2002.
- Bruchon-Schweitzer M, Cousson F, Quintard B, Nuissier J, Rascle N. French adaptation of the Ways of Coping Checklist. *Percept Mot Skills*. 1996 Aug;83(1):104-6.
- Brumback RA. Disturbed personality and psychosocial adjustment in myotonic dystrophy: relationship to intellectual/cognitive function and underlying affective disorder (depression). *Psychol Rep*. 1987 Jun;60(3 Pt 1):783-96.

Brumback RA, Carlson KM, Wilson H, Staton RD. Myotonic dystrophy as a disease of abnormal membrane receptors: an hypothesis of pathophysiology and a new approach to treatment. *Med Hypotheses*. 1981 Aug;7(8):1059-66.

Bungener C. Troubles émotionnels et Maladie d'Alzheimer. *Neuropsych News*. 2003;2:86-90.

Bungener C. Les troubles psychopathologiques et les mécanismes adaptatifs dans la Sclérose Latérale Amyotrophique. *Pratiques Psychologiques*. 2005;11:319-28.

Bungener C, Jouvent R. Emotional disorders in HIV infection. *Acta Psychiatr Scand*. 1996c Nov;94(5):379-80.

Bungener C, Jouvent R, Derouesne C. Affective disturbances in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 1996a Sep;44(9):1066-71.

Bungener C, Le Houezec JL, Pierson A, Jouvent R. Cognitive and emotional deficits in early stages of HIV infection: an event-related potentials study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1996d Nov;20(8):1303-14.

Bungener C, Lefrere J, Widlocher D, Jouvent R. Emotional deficit: an adaptative and evolutive process in HIV infection. *Eur Psychiatry*. 1995;10(7):345-51.

Bungener C, Picq C, Lauriot-Prévost MC, Delaporte C. Fonctions cognitives, affects et personnalité chez des patients atteints de dystrophie myotonique. *Perspectives Psy*. 1996b octobre;35:21-6.

Bushby KM, Pollitt C, Johnson MA, Rogers MT, Chinnery PF. Muscle pain as a prominent feature of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): four illustrative case reports. *Neuromuscul Disord*. 1998 Dec;8(8):574-9.

Campbell LK, Scaduto M, Van Slyke D, Niarhos F, Whitlock JA, Compas BE. Executive function, coping, and behavior in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr Psychol*. 2009 Apr;34(3):317-27.

Capuron L, Welberg L, Heim C, Wagner D, Solomon L, Papanicolaou DA, et al. Cognitive dysfunction relates to subjective report of mental fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Aug;31(8):1777-84.

Carver CS, Scheier MF, Weintraub JK. Assessing Coping Strategies : a Theoretically Based Approach. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1989;56(2):267-83.

Censori B, Provinciali L, Danni M, Chiaramoni 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 Sep;90(3):211-7.

Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci*. 2000 Oct 1;179(S 1-2):34-42.

Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 2004 Mar 20;363(9413):978-88.

- Chwastiak LA, Gibbons LE, Ehde DM, Sullivan M, Bowen JD, Bombardier CH, et al. Fatigue and psychiatric illness in a large community sample of persons with multiple sclerosis. *J Psychosom Res.* 2005 Nov;59(5):291-8.
- Cloninger CR. Temperament and personality. *Curr Opin Neurobiol.* 1994 Apr;4(2):266-73.
- Cohen D, Plaza M, Angeard N, Lanthier-Gazzano O, Baraud P, Rivière J, et al. Reading and spelling impairments in children and adolescents with infantile myotonic dystrophic. *J Neuroling.* 2006;19:455-65.
- Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav.* 1983 Dec;24(4):385-96.
- Colombo G, Perini GI, Miotti MV, Armani M, Angelini C. Cognitive and psychiatric evaluation of 40 patients with myotonic dystrophy. *Ital J Neurol Sci.* 1992 Feb;13(1):53-8.
- Cook DB, O'Connor PJ, Lange G, Steffener J. Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among chronic fatigue syndrome patients and controls. *Neuroimage.* 2007 May 15;36(1):108-22.
- Cousson-Gélie F, Bruchon-Schweitzer M, Quintard B, Nuissier J, Rasclé N. Analyse multidimensionnelle d'une échelle de coping: validation française de la WCC (Ways of Coping Checklist). *Psychologie française.* 1996;41(2):155-64.
- Cretin B, Echaniz-Laguna A, Meyer C, Blanc F, Sellal F. Apathie ou dépression? Une question de nez? Illustration par quatre cas de tumeurs frontales paramédianes. *Revue Neurologique.* 2010;166:704-10.
- Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol.* 1993 Aug;50(8):873-80.
- Cuthill J, Gattreau A, Viguie F. Myotonic dystrophy of Steinert: are anxiety and depression necessarily concomitants? *Can J Psychiatry.* 1988 Apr;33(3):203-6.
- Damasio AR. *L'Erreur de Descartes : la raison des émotions.* Paris: Odile Jacob; 1995.
- Damian MS, Bachmann G, Koch MC, Schilling G, Stoppler S, Dorndorf W. Brain disease and molecular analysis in myotonic dystrophy. *Neuroreport.* 1994a Dec 20;5(18):2549-52.
- Damian MS, Koch MC, Bachmann G, Schilling G, Fach B, Stoppler S, et al. [Myotonic dystrophy: magnetic resonance tomography and clinico-genetic correlations]. *Nervenarzt.* 1995 Jun;66(6):438-44.
- Damian MS, Schilling G, Bachmann G, Simon C, Stoppler S, Dorndorf W. White matter lesions and cognitive deficits: relevance of lesion pattern? *Acta Neurol Scand.* 1994b Dec;90(6):430-6.
- D'Angelo MG, Bresolin N. Cognitive impairment in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve.* 2006 Jul;34(1):16-33.

Darwin C. The expression of the Emotions in Man and Animals. Oxford: Oxford University Press; 1872.

de Leon MB, Cisneros B. Myotonic dystrophy 1 in the nervous system: from the clinic to molecular mechanisms. *J Neurosci Res*. 2008 Jan;86(1):18-26.

Debray Q. Le livre de la fatigue. Masson, editor. Paris; 2003.

Delaporte C. Personality patterns in patients with myotonic dystrophy. *Arch Neurol*. 1998 May;55(5):635-40.

Derouesne C, Piquard A, Thibault S, Baudouin-Madec V, Lacomblez L. [Noncognitive symptoms in Alzheimer's disease. A study of 150 community-dwelling patients using a questionnaire completed by the caregiver]. *Rev Neurol (Paris)*. 2001 Feb;157(2):162-77.

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;12:476-83.

Di Costanzo A, Mottola A, Toriello A, Di Iorio G, Tedeschi G, Bonavita V. Does abnormal neuronal excitability exist in myotonic dystrophy? II. Effects of the antiarrhythmic drug hydroquinidine on apathy and hypersomnia. *Neurol Sci*. 2000 Apr;21(2):81-6.

Diamond A, Barnett WS, Thomas J, Munro S. Preschool program improves cognitive control. *Science*. 2007 Nov 30;318(5855):1387-8.

Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000 Dec 12;55(11):1621-6.

Duveneck MJ, Portwood MM, Wicks JJ, Lieberman JS. Depression in myotonic muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil*. 1986 Dec;67(12):875-7.

Ekman P, Davidson RJ. The Nature of Emotion. Fundamental Questions. Oxford: Oxford University Press; 1994.

Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry*. 1980 May;137(5):535-44.

Eslinger PJ, Dennis K, Moore P, Antani S, Hauck R, Grossman M. Metacognitive deficits in frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Dec;76(12):1630-5.

Eysenck MW, Graydon J. Susceptibility to distraction as a function of personality. *Person Individ Differ*. 1989;49:189-95.

Fayada C. Une approche intégrative des troubles émotionnels des patients cérébrolésés en neuropsychologie. *Neuropsych News* 2003 (mai-juin);Volume 2(N°3):97-101.

Feasson L, Camdessanche JP, El Mandhi L, Calmels P, Millet GY. Fatigue and neuromuscular diseases. *Ann Readapt Med Phys*. 2006 Jul;49(6):289-300, 75-84.

- Floden D, Alexander MP, Kubu CS, Katz D, Stuss DT. Impulsivity and risk-taking behavior in focal frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*. 2008 Jan 15;46(1):213-23.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98.
- Ford H, Trigwell P, Johnson M. The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res*. 1998 Jul;45(1 Spec No):33-8.
- Fortune MT, Vassilopoulos C, Coolbaugh MI, Siciliano MJ, Monckton DG. Dramatic, expansion-biased, age-dependent, tissue-specific somatic mosaicism in a transgenic mouse model of triplet repeat instability. *Hum Mol Genet*. 2000 Feb 12;9(3):439-45.
- Frazier LD. Coping with disease-related stressors in Parkinson's disease. *Gerontologist*. 2000 Feb;40(1):53-63.
- Friedman JH, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease: a nine-year follow-up. *Mov Disord*. 2001 Nov;16(6):1120-2.
- Fukui R, Tobimatsu S, Iwashita H, Kato M, Kuroiwa Y. [Involvement of the central nervous system in myotonic dystrophy--a clinical, computerized tomographic and electrophysiological studies]. *Rinsho Shinkeigaku=Clinical Neurology*. 1985 Jan;25(1):6-11.
- Funakoshi M, Goto K, Arahata K. Epilepsy and mental retardation in a subset of early onset 4q35-facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*. 1998 Jun;50(6):1791-4.
- Gagnon C, Mathieu J, Noreau L. Measurement of participation in myotonic dystrophy: reliability of the LIFE-H. *Neuromuscul Disord*. 2006 Apr;16(4):262-8.
- Gales O, Guelfi JD, Baylé F, Hardy P. Troubles de la personnalité. *Question d'internat n°286*; 2007.
- Gallais B. Dystrophie myotonique de Steinert (DM1): la fatigue, plainte principale. *Les cahiers de myologie*. 2010;2(avril):22-3.
- Garcia-Gomez T, Maestre J, Garrido ML, Vilches R, Fernandez MD, Minguez A, et al. [Genotype-phenotype correlation in myotonic dystrophy and prediction of clinical seriousness]. *Rev Neurol*. 1999 Sep 16-30;29(6):499-502.
- Gargiulo M. *Vivre avec une maladie génétique*. Albin Michel; 2009.
- Gargiulo M. *Maladie neuromusculaire, prise en compte de la dimension psychologique*. *Les cahiers de myologie*. 2009;1(Octobre):23.
- Gaul C, Schmidt T, Windisch G, Wieser T, Muller T, Vielhaber S, et al. Subtle cognitive dysfunction in adult onset myotonic dystrophy type 1 (DM1) and type 2 (DM2). *Neurology*. 2006 Jul 25;67(2):350-2.

Gautheron V, Carrelet P, Calmels P. Myopathies et maladies neuromusculaires: de la rééducation à la qualité de vie. *Revue Association Nationale des Médecins Spécialistes en Rééducation (ANMSR)*. 2001;N°61(4ème trimestre).

Godefroy O, Jeannerod M, Allain P, Le Gall D. [Frontal lobe, executive functions and cognitive control]. *Rev Neurol (Paris)*. 2008 May;164 Suppl 3:S119-27.

Gold PW, Chrousos GP. Clinical studies with corticotropin releasing factor: implications for the diagnosis and pathophysiology of depression, Cushing's disease, and adrenal insufficiency. *Psychoneuroendocrinology*. 1985;10(4):401-19.

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.

Greim B, Benecke R, Zettl UK. Qualitative and quantitative assessment of fatigue in multiple sclerosis (MS). *J Neurol*. 2007b May;254 Suppl 2:II58-64.

Greim B, Engel C, Apel A, Zettl UK. Fatigue in neuroimmunological diseases. *J Neurol*. 2007a May;254 Suppl 2:II102-6.

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 Jun;52(6):1164-74.

Harper P. *Myotonic dystrophy*. 2nd Edn. ed. Co WS, editor. London; 1989.

Harper P, van Engelen BG, Eymard B, Wilcox D. *Myotonic dystrophy : present management, future therapy*. New York: Oxford University Press; 2004.

Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, Murakawa K, Kawai H, Nishitani H, et al. Neuroimaging study of myotonic dystrophy. II. MRI measurements of the brain. *Brain Dev*. 1995 Jan-Feb;17(1):28-32.

Havlikova E, Rosenberger J, Nagyova I, Middel B, Dubayova T, Gdovinova Z, et al. Clinical and psychosocial factors associated with fatigue in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14(3):187-92.

Herlofson K, Larsen JP. Measuring fatigue in patients with Parkinson's disease - the Fatigue Severity Scale. *Eur J Neurol*. 2002 Nov;9(6):595-600.

Hoff X. Intérêts et limites du test de Folstein dans l'évaluation des performances de sujets âgés, non-déments et déments, hospitalisés. *Psychiatr & Psychobiol*. 1990;5:257-63.

Huang CC, Kuo HC. Myotonic dystrophies. *Chang Gung Med J*. 2005 Aug;28(8):517-26.

Huber SJ, Kissel JT, Shuttleworth EC, Chakeres DW, Clapp LE, Brogan MA. Magnetic resonance imaging and clinical correlates of intellectual impairment in myotonic dystrophy. *Arch Neurol*. 1989 May;46(5):536-40.

Hubsy EP, Sears JH. Fatigue in multiple sclerosis: guidelines for nursing care. *Rehabil Nurs*. 1992 Jul-Aug;17(4):176-80.

Huibers MJ, Beurskens AJ, Van Schayck CP, Bazelmans E, Metsemakers JF, Knottnerus JA, et al. Efficacy of cognitive-behavioural therapy by general practitioners for unexplained fatigue among employees: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2004 Mar;184:240-6.

Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci*. 2002 Dec 15;205(1):51-8.

Jaspert A, Fahsold R, Grehl H, Claus D. Myotonic dystrophy: correlation of clinical symptoms with the size of the CTG trinucleotide repeat. *J Neurol*. 1995 Jan;242(2):99-104.

Jensen MP, Hoffman AJ, Stoelb BL, Abresch RT, Carter GT, McDonald CM. Chronic pain in persons with myotonic dystrophy and facioscapulohumeral dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 Feb;89(2):320-8.

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5.

Jouvent R, Hardy P, Bouvard M, Braconnier A, Roumengous V, Grasset F, et al. L'hétérogénéité de l'humeur dépressive. Construction d'une échelle polydimensionnelle. *L'Encéphale*. 1987;XIII:233-7.

Jouvent R, Partiot A, Ammar S, Pierson A, Renault B, Widlocher D. La distinction dépression anxieuse agitée/impulsive versus ralentie/émoussée : un nouveau paradigme pour la recherche biologique et pharmacologique? International Congress Symposium Series 5th World Congress of Biological Psychiatry; 1991 June; Florence. Royal Society of Medicine Services Limited; 1991.

Jouvent R, Vindreau C, Montreuil M, C. B, Widlocher D. La clinique polydimensionnelle de l'humeur dépressive. Nouvelle version de l'échelle EHD. *Psychiatr & Psychobiol*. 1988;3:245-53.

Kalkman JS, Schillings ML, van der Werf SP, Padberg GW, Zwarts MJ, van Engelen BG, et al. Experienced fatigue in facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy, and HMSN-I. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Oct;76(10):1406-9.

Kalkman JS, Schillings ML, Zwarts MJ, van Engelen BG, Bleijenberg G. Influence of relatives on fatigue experienced by patients with facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy and HMSN-I. *Eur Neurol*. 2006;56(1):24-30.

Kalkman JS, Schillings ML, Zwarts MJ, van Engelen BG, Bleijenberg G. The development of a model of fatigue in neuromuscular disorders: a longitudinal study. *J Psychosom Res*. 2007 May;62(5):571-9.

Kalkman JS, Zwarts MJ, Schillings ML, van Engelen BG, Bleijenberg G. Different types of fatigue in patients with facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy and HMSN-I. Experienced fatigue and physiological fatigue. *Neurol Sci*. 2008 Sep;29 Suppl 2:S238-40.

Karagan NJ, Sorensen JP. Intellectual functioning in non-Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 1981 Apr;31(4):448-52.

Kearns NP, Cruickshank CA, McGuigan KJ, Riley SA, Shaw SP, Snaith RP. A comparison of depression rating scales. *Br J Psychiatry*. 1982 Jul;141:45-9.

Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry Suppl*. 1996 Jun(30):17-30.

Kinoshita M, Hirose K. [Correlation between CTG triplet repeat length and the extent of multisystemic disorders in myotonic dystrophy]. *Nippon Rinsho*. 1999 Apr;57(4):917-26.

Koch MC, Grimm T, Harley HG, Harper PS. Genetic risks for children of women with myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet*. 1991 Jun;48(6):1084-91.

Kolb B, Whishaw IQ. *Cerveau & Comportement*. Bruxelles: De Boeck; 2002.

Kraus CA, Seignourel P, Balasubramanyam V, Snow AL, Wilson NL, Kunik ME, et al. Cognitive-behavioral treatment for anxiety in patients with dementia: two case studies. *J Psychiatr Pract*. 2008 May;14(3):186-92.

Krpan KM, Levine B, Stuss DT, Dawson DR. Executive function and coping at one-year post traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2007 Jan;29(1):36-46.

Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1988 Apr;45(4):435-7.

Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989 Oct;46(10):1121-3.

Kuo HC, Hsieh YC, Wang HM, Chuang WL, Huang CC. Correlation among subcortical white matter lesions, intelligence and CTG repeat expansion in classic myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand*. 2008 Feb;117(2):101-7.

Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, Dorrego F, Starkstein SE. Neuropsychological correlates of apathy and depression in patients with dementia. *Neurology*. 1999 Apr 22;52(7):1403-7.

Laberge L, Gagnon C, Jean S, Mathieu J. Fatigue and daytime sleepiness rating scales in myotonic dystrophy: a study of reliability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Oct;76(10):1403-5.

Laberge L, Veillette S, Mathieu J, Auclair J, Perron M. The correlation of CTG repeat length with material and social deprivation in myotonic dystrophy. *Clin Genet*. 2007 Jan;71(1):59-66.

LaChapelle DL, Finlayson MA. An evaluation of subjective and objective measures of fatigue in patients with brain injury and healthy controls. *Brain Inj*. 1998 Aug;12(8):649-59.

- Lazarus RS, Folkman S. Stress, Appraisal, and Coping. New York: Springer; 1984.
- Lazarus RS, Launier R. Stress-related transactions between person and environment. In: Pervin LA, Lewis M, editors. Perspectives in interactional Psychology. New York: Plenum; 1978. p. 287-327.
- Lecrubier Y, Sheehan DV, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Harnett Sheehan K, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI European Psychiatry. 1997;12(5):224-32.
- Lee KA, Hicks G, Nino-Murcia G. Validity and reliability of a scale to assess fatigue. Psychiatry Res. 1991 Mar;36(3):291-8.
- Leplège A, Réveillère C, Ecosse E, Caria A, Rivière H. Propriétés psychométriques d'un nouvel instrument d'évaluation de la qualité de vie, le WHOQOL-26, à partir d'une population de malades neuro-musculaires. L'Encéphale. 2000;XXVI:13-22.
- Leroy O, Dhaenens CM, Schraen-Maschke S, Belarbi K, Delacourte A, Andreadis A, et al. ETR-3 represses Tau exons 2/3 inclusion, a splicing event abnormally enhanced in myotonic dystrophy type I. J Neurosci Res. 2006a Sep;84(4):852-9.
- Leroy O, Wang J, Maurage CA, Parent M, Cooper T, Buee L, et al. Brain-specific change in alternative splicing of Tau exon 6 in myotonic dystrophy type 1. Biochim Biophys Acta. 2006b Apr;1762(4):460-7.
- Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Masterman D, Miller BL, Craig AH, et al. Apathy is not depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1998 Summer;10(3):314-9.
- Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. Cereb Cortex. 2006 Jul;16(7):916-28.
- Lynch SG, Kroencke DC, Denney DR. The relationship between disability and depression in multiple sclerosis: the role of uncertainty, coping, and hope. Mult Scler. 2001 Dec;7(6):411-6.
- Malloy P, Mishra SK, Adler SH. Neuropsychological deficits in myotonic muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990 Nov;53(11):1011-3.
- Marchini C, Lonigro R, Verriello L, Pellizzari L, Bergonzi P, Damante G. Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. Clin Genet. 2000 Jan;57(1):74-82.
- Marin RS. Apathy: Concept, Syndrome, Neural Mechanisms, and Treatment. Semin Clin Neuropsychiatry. 1996 Oct;1(4):304-14.
- Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. Psychiatry Res. 1991 Aug;38(2):143-62.
- Marin RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. Group differences in the relationship between apathy and depression. J Nerv Ment Dis. 1994 Apr;182(4):235-9.

- Martinello F, Piazza A, Pastorello E, Angelini C, Trevisan CP. Clinical and neuroimaging study of central nervous system in congenital myotonic dystrophy. *J Neurol*. 1999 Mar;246(3):186-92.
- Master SL, Amodio DM, Stanton AL, Yee CM, Hilmert CJ, Taylor SE. Neurobiological correlates of coping through emotional approach. *Brain Behav Immun*. 2009 Jan;23(1):27-35.
- McPherson S, Fairbanks L, Tiken S, Cummings JL, Back-Madruga C. Apathy and executive function in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002 Mar;8(3):373-81.
- Mendez MF, Shapira JS. Loss of insight and functional neuroimaging in frontotemporal dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005;17:413-6.
- Meola G, Sansone V. Cerebral involvement in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve*. 2007 Sep;36(3):294-306.
- 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 Sep 22;53(5):1042-50.
- 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 Dec;13(10):813-21.
- Mercier-Juttier H, Novella JL, Carre-Pigeon F, Chaunu MP, Gaillard D, Boyer F. [Psychometric properties of the Euroqol measure in patients with muscular dystrophy]. *Ann Readapt Med Phys*. 2006 Apr;49(3):105-12.
- Miaux Y, Chiras J, Eymard B, Lauriot-Prevost MC, Radvanyi H, Martin-Duverneuil N, et al. Cranial MRI findings in myotonic dystrophy. *Neuroradiology*. 1997 Mar;39(3):166-70.
- Michon A, Deweer B, Pillon B, Agid Y, Dubois B. Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Jul;57(7):805-9.
- Miura K, Kumagai T, Matsumoto A, Iriyama E, Watanabe K, Goto K, et al. Two cases of chromosome 4q35-linked early onset facioscapulohumeral muscular dystrophy with mental retardation and epilepsy. *Neuropediatrics*. 1998 Oct;29(5):239-41.
- Modoni A, Silvestri G, Pomponi MG, Mangiola F, Tonali PA, Marra C. Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1. *Arch Neurol*. 2004 Dec;61(12):1943-7.
- Modoni A, Silvestri G, Vita MG, Quaranta D, Tonali PA, Marra C. Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 (DM1): a longitudinal follow-up study. *J Neurol*. 2008 Nov;255(11):1737-42.
- Moldin SO, Scheftner WA, Rice JP, Nelson E, Knesevich MA, Akiskal H. Association between major depressive disorder and physical illness. *Psychol Med*. 1993 Aug;23(3):755-61.

- Montel S, Bungener C. To what extent does frontal type executive impairment affect coping strategies in Parkinson's disease? *Eur J Neurol*. 2008 Oct;15(10):1131-4.
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979 Apr;134:382-9.
- Montreuil M. Fatigue et SEP, aspects psychopathologiques. *Neurologies*. 2009;12(Numéro 114 Cahier 2):10-4.
- Montreuil M, North P. Apports de la neuropsychologie aux recherches en psychopathologie. *Encycl Méd Chir, Psychiatrie*. 2002;37-031-C-20: 5p.
- Montreuil M, Petropoulou H. Humeur et émotions dans la sclérose en plaques. *Neuropsychy News*. 2003;Volume 2 (N°3)(mai-juin):91-6.
- Muller MJ, Himmerich H, Kienzle B, Szegedi A. Differentiating moderate and severe depression using the Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS). *J Affect Disord*. 2003 Dec;77(3):255-60.
- Muller MJ, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O. Moderate and severe depression. Gradations for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *J Affect Disord*. 2000 Nov;60(2):137-40.
- Natterlund B, Sjoden PO, Ahlstrom G. The illness experience of adult persons with muscular dystrophy. *Disabil Rehabil*. 2001 Nov 20;23(17):788-98.
- Novelli G, Gennarelli M, Menegazzo E, Mostacciuolo ML, Pizzuti A, Fattorini C, et al. (CTG)ⁿ triplet mutation and phenotype manifestations in myotonic dystrophy patients. *Biochem Med Metab Biol*. 1993 Aug;50(1):85-92.
- Ogden J. *Psychologie de la santé*. 1ère édition ed. Bruxelles: De Boeck; 2008.
- Okonkwo O, Griffith HR, Belue K, Lanza S, Zamrini EY, Harrell LE, et al. Medical decision-making capacity in patients with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2007 Oct 9;69(15):1528-35.
- Padua L, Aprile I, Frusciante R, Iannaccone E, Rossi M, Renna R, et al. Quality of life and pain in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2009 Aug;40(2):200-5.
- Palmer BW, Boone KB, Chang L, Lee A, Black S. Cognitive deficits and personality patterns in maternally versus paternally inherited myotonic dystrophy. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1994 Oct;16(5):784-95.
- Parker G, Wilhelm K, Asghari A. Early onset depression: the relevance of anxiety. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1997 Jan;32(1):30-7.
- Paul RH, Cohen RA, Gilchrist JM. Ratings of subjective mental fatigue relate to cognitive performance in patients with myasthenia gravis. *J Clin Neurosci*. 2002 May;9(3):243-6.

- Paulhan I, Bourgeois M. Stress et Coping: les stratégies d'ajustement à l'adversité. Paris: Presses Universitaires de France; 1995.
- Paykel ES, Tanner J. Life events, depressive relapse and maintenance treatment. *Psychol Med*. 1976 Aug;6(3):481-5.
- Peretti CS, Ferreri F. Troubles cognitifs dans la dépression. *La Lettre du psychiatre*. 2006;2(6-7):206-9.
- Perini GI, Menegazzo E, Ermani M, Zara M, Gemma A, Ferruzza E, et al. Cognitive impairment and (CTG)_n expansion in myotonic dystrophy patients. *Biol Psychiatry*. 1999 Aug 1;46(3):425-31.
- Piccininni M, Falsini C, Pizzi A. Quality of life in hereditary neuromuscular diseases. *Acta Neurol Scand*. 2004 Feb;109(2):113-9.
- Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Dec;73(6):636-42.
- Portwood MM, Wicks JJ, Lieberman JS, Duveneck MJ. Intellectual and cognitive function in adults with myotonic muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil*. 1986 May;67(5):299-303.
- Quera Salva MA, Blumen M, Jacqueline A, Durand MC, Andre S, De Villiers M, et al. Sleep disorders in childhood-onset myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord*. 2006 Oct;16(9-10):564-70.
- Radat F, Lafittau M, Ouallet JC, Brochet B, Jouvent R. [Validation of EHD self questionnaire in multiple sclerosis]. *Encephale*. 2007 Jan-Feb;33(1):49-57.
- Rahbek J, Werge B, Madsen A, Marquardt J, Steffensen BF, Jeppesen J. Adult life with Duchenne muscular dystrophy: observations among an emerging and unforeseen patient population. *Pediatr Rehabil*. 2005 Jan-Mar;8(1):17-28.
- Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol*. 1955 Oct;19(5):393-4.
- Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1958(8):271-6.
- Reitan RM, Tarshes EL. Differential effects of lateralized brain lesions on the trail making test. *J Nerv Ment Dis*. 1959 Sep;129:257-62.
- Rotter JB. Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. *Psychol Monogr*. 1966;80(1):1-28.
- Rubinsztein JS, Rubinsztein DC, Goodburn S, Holland AJ. Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Apr;64(4):510-5.

- Rubinsztein JS, Rubinsztein DC, McKenna PJ, Goodburn S, Holland AJ. Mild myotonic dystrophy is associated with memory impairment in the context of normal general intelligence. *J Med Genet.* 1997 Mar;34(3):229-33.
- Sansone V, Gandossini S, Cotelli M, Calabria M, Zanetti O, Meola G. Cognitive impairment in adult myotonic dystrophies: a longitudinal study. *Neurol Sci.* 2007 Mar;28(1):9-15.
- Schanke AK, Stanghelle JK. Fatigue in polio survivors. *Spinal Cord.* 2001 May;39(5):243-51.
- Schara U, Schoser BG. Myotonic dystrophies type 1 and 2: a summary on current aspects. *Semin Pediatr Neurol.* 2006 Jun;13(2):71-9.
- Schillings ML, Kalkman JS, Janssen HM, van Engelen BG, Bleijenberg G, Zwarts MJ. Experienced and physiological fatigue in neuromuscular disorders. *Clin Neurophysiol.* 2007 Feb;118(2):292-300.
- Schweitzer M, Paulhan I. Manuel pour l'Inventaire d'anxiété Trait-Etat (Forme Y). Editions du Centre de Psychologie Appliquée ed.: Laboratoire de Psychologie de la santé, Université Bordeaux II; 1990.
- Selye H. Le stress de la vie. Paris: Gallimard; 1956.
- Sergeant N, Sablonniere B, Schraen-Maschke S, Ghestem A, Maurage CA, Wattez A, et al. Dysregulation of human brain microtubule-associated tau mRNA maturation in myotonic dystrophy type 1. *Hum Mol Genet.* 2001 Sep 15;10(19):2143-55.
- Seron X. La neuropsychologie cognitive. Paris: PUF; 1993.
- Seznec H, Agbulut O, Sergeant N, Savouret C, Ghestem A, Tabti N, et al. Mice transgenic for the human myotonic dystrophy region with expanded CTG repeats display muscular and brain abnormalities. *Hum Mol Genet.* 2001 Nov 1;10(23):2717-26.
- Sigford BJ, Lanham RA, Jr. Cognitive, psychosocial, and educational issues in neuromuscular disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 1998 Feb;9(1):249-70.
- Sinforiani E, Sandrini G, Martelli A, Mauri M, Uggetti C, Bono G, et al. Cognitive and neuroradiological findings in myotonic dystrophy. *Funct Neurol.* 1991 Oct-Dec;6(4):377-84.
- Sistiaga A, Camano P, Otaegui D, Ibanez B, Ruiz-Martinez J, Marti-Masso JF, et al. Cognitive function in facioscapulohumeral dystrophy correlates with the molecular defect. *Genes Brain Behav.* 2009a Feb;8(1):53-9.
- Sistiaga A, Urreta I, Jodar M, Cobo AM, Emparanza J, Otaegui D, et al. Cognitive/personality pattern and triplet expansion size in adult myotonic dystrophy type 1 (DM1): CTG repeats, cognition and personality in DM1. *Psychol Med.* 2009b Mar;40(3):487-95.
- Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Deneve C, Destee A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 May;77(5):579-84.

Spielberger C. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (form Y) ("self-evaluation questionnaire"). Palo Alto, CA; 1983.

Spitz HH. Note on immediate memory for digits: invariance over the years. *Psychol Bull.* 1972 Sep;78(3):183-5.

Stanton AL, Danoff-Burg S, Cameron CL, Bishop M, Collins CA, Kirk SB, et al. Emotionally expressive coping predicts psychological and physical adjustment to breast cancer. *J Consult Clin Psychol.* 2000a Oct;68(5):875-82.

Stanton AL, Danoff-Burg S, Cameron CL, Ellis AP. Coping through emotional approach: problems of conceptualization and confounding. *J Pers Soc Psychol.* 1994 Feb;66(2):350-62.

Stanton AL, Kirk SB, Cameron CL, Danoff-Burg S. Coping through emotional approach: scale construction and validation. *J Pers Soc Psychol.* 2000b Jun;78(6):1150-69.

Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R. The prevalence, clinical correlates and treatment of apathy in Alzheimer's disease. *Eur J Psychiat* 2006; 20(Avril-Juin).

Starkstein SE, Vazquez S, Migliorelli R, Teson A, Sabe L, Leiguarda R. A single-photon emission computed tomographic study of anosognosia in Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 1995;52:415-20.

Staub F, Bogousslavsky J. Fatigue after stroke: a major but neglected issue. *Cerebrovasc Dis.* 2001 Aug;12(2):75-81.

Steinert HHW. Myopathologische Beiträge. I. Über das klinische und anatomische Bilde des Muskelschwunds des Myotoniker. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde.* 1909;37:58-104.

Steyaert J, Umans S, Willekens D, Legius E, Pijkels E, de Die-Smulders C, et al. A study of the cognitive and psychological profile in 16 children with congenital or juvenile myotonic dystrophy. *Clin Genet.* 1997 Sep;52(3):135-41.

Stroop JR. *J Exp Psychol.* 1935(18):643-62.

Stuss DT, Kates MH, Poirier CA, Hylton D, Humphreys P, Keene D, et al. Evaluation of information-processing speed and neuropsychological functioning in patients with myotonic dystrophy. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1987 Apr;9(2):131-46.

Taillia H, Gomez D, Dussault C, Ardisson AE, Chennaoui M, Jouanin JC, et al. La fatigue cognitive dans la sclérose en plaques: protocole d'étude à propos d'une série de 26 patients. *Rev Neurol.* 2007;163(1):47-8.

Todd G, Taylor JL, Gandevia SC. Measurement of voluntary activation of fresh and fatigued human muscles using transcranial magnetic stimulation. *J Physiol.* 2003 Sep 1;551(Pt 2):661-71.

Tuikka RA, Laaksonen RK, Somer HV. Cognitive function in myotonic dystrophy: a follow-up study. *Eur Neurol.* 1993;33(6):436-41.

Turnpenny P, Clark C, Kelly K. Intelligence quotient profile in myotonic dystrophy, intergenerational deficit, and correlation with CTG amplification. *J Med Genet.* 1994 Apr;31(4):300-5.

van der Kooi EL, Kalkman JS, Lindeman E, Hendriks JC, van Engelen BG, Bleijenberg G, et al. Effects of training and albuterol on pain and fatigue in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Neurol.* 2007 Jul;254(7):931-40.

van der Werf S, Kalkman J, Bleijenberg G, van Engelen B, Schillings M, Zwarts M. The relation between daytime sleepiness, fatigue, and reduced motivation in patients with adult onset myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Jan;74(1):138-9.

Van Spaendonck KP, Ter Brugge JP, Weyn Banningh EW, Maassen BA, Van de Biezenbos JB, Gabreels FJ. Cognitive function in early adult and adult onset myotonic dystrophy. *Acta Neurol Scand.* 1995 Jun;91(6):456-61.

Vermersch P, Sergeant N, Ruchoux MM, Hofmann-Radvanyi H, Wattez A, Petit H, et al. Specific tau variants in the brains of patients with myotonic dystrophy. *Neurology.* 1996 Sep;47(3):711-7.

Walker GL, Rosser R, Mastaglia FL, Walton JN. Psychometric and cranial CT study in myotonic dystrophy. *Clin Exp Neurol.* 1984;20:161-7.

Weissman MM. *The depressed woman : a study of social relationship.* Chicago: University of Chicago Press; 1974.

Weissman MM, Prusoff BA, Thompson WD, Harding PS, Myers JK. Social adjustment by self-report in a community sample and in psychiatric outpatients. *J Nerv Ment Dis.* 1978 May;166(5):317-26.

Wigg CM, Duro LA. The Kohs' blocks test as an important instrument to investigate the visuo-spatial impairments in myotonic dystrophy. Part I. Quantitative and qualitative analysis. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999 Sep;57(3A):547-55.

Winblad S, Hellstrom P, Lindberg C, Hansen S. Facial emotion recognition in myotonic dystrophy type 1 correlates with CTG repeat expansion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Feb;77(2):219-23.

Winblad S, Jensen C, Mansson JE, Samuelsson L, Lindberg C. Depression in Myotonic Dystrophy type 1: clinical and neuronal correlates. *Behav Brain Funct.* 2010;6:25.

Winblad S, Lindberg C, Hansen S. Temperament and character in patients with classical myotonic dystrophy type 1 (DM-1). *Neuromuscul Disord.* 2005 Apr;15(4):287-92.

Winblad S, Lindberg C, Hansen S. Cognitive deficits and CTG repeat expansion size in classical myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Behav Brain Funct.* 2006a;2:16.

Woodward JB, 3rd, Heaton RK, Simon DB, Ringel SP. Neuropsychological findings in myotonic dystrophy. *J Clin Neuropsychol.* 1982 Dec;4(4):335-42.

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des principales maladies neuromusculaires, par fréquence	239
Annexe 2 : Identification de l'anomalie génétique dans la FSH.....	240
Annexe 3 : Formulaire de consentement éclairé	241
Annexe 4 : échelle de handicap fonctionnel MDRS	242
Annexe 5 : échelle de handicap fonctionnel pour les myopathies (BOSTON).....	243
Annexe 6 : Echelle d'intensité de la fatigue KFFS (Krupp et al., 1996)	244
Annexe 7 : Echelle d'humeur dépressive, version auto-questionnaire (Radat et al., 2007)	245
Annexe 7 : suite.....	246
Annexe 8 : Ways of Coping Check List, Lazarus et Folkman (1984), (Validation française Cousson, 1996).....	247
Annexe 9 : Whoqol-Bref (26 items) (OMS)	248
Annexe : suite.....	249
Annexe 10 : Etudes de corrélation entre la durée de la maladie et le niveau de handicap, dans les deux groupes de patients	250
Annexe 11 : Etude de corrélations entre l'adaptation sociale et les troubles affectifs – R de Spearman (groupe FSH, N=19).....	251
Annexe 12 : Etude de corrélations entre les données démographiques, génétiques, fonctionnelles et les évaluations neuropsychologiques pour le groupe FSH - R de spearman (N=19).....	252
Annexe 13 : résultats de l'analyse de régression multiple « pas-à-pas ascendante » entre l'échelle de fatigue KFSS-score total et les covariables significativement corrélées.	253
Annexe 14 : Scores de coping en fonction des capacités cognitives, pour le groupe DM1	254
Annexe 15 : Scores de coping en fonction des capacités cognitives, pour le groupe FSH	255
Annexe 16 : Scores de coping en fonction de la durée de la maladie	256
Annexe 17 : Evaluation psychologique plurifactorielle – Sujet 1.....	257
Annexe 17 : suite.....	258
Annexe 18 : Evaluation psychologique plurifactorielle – Sujet 2.....	259
Annexe 18 : suite.....	260

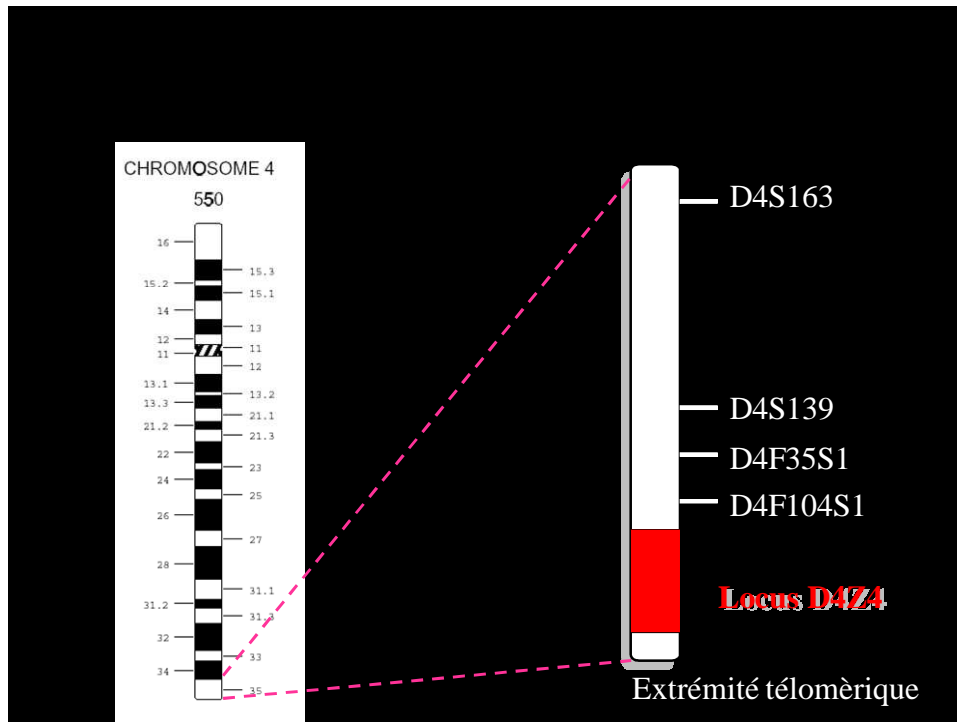
Annexe 1 : Liste des principales maladies neuromusculaires, par fréquence

NB : Nous n'avons indiqué que les maladies neuromusculaires dont la fréquence a pu être chiffrée. Il existe un certain nombre de maladies neuromusculaires pour lesquelles aucune donnée exacte ne peut être calculée.

Ces valeurs sont des moyennes statistiques ; de plus, ces chiffres correspondent soit à l'incidence (nombre de sujets atteints par naissances) de la maladie, soit à sa prévalence (nombre de personnes atteintes dans une population donnée, à un moment donné).

- Dystrophies myotoniques :	50 /100 000
- Maladies de Charcot-Marie-Tooth :	40 /100 000
- Dystrophie musculaire de Duchenne :	28 /100 000 (garçons)
- Dystrophinopathies :	28 /100 000 (garçons)
- Myopathies mitochondriales :	9 /100 000
- Amyotrophies spinales :	6 à 10 /100 000
- Maladies inflammatoires du muscle :	6 à 7 /100 000
- Dystrophie musculaire Facio-Scapulo-Humérale :	5 à 7 /100 000
- Myasthénie :	5 /100 000
- Dystrophie musculaire de Becker :	3 /100 000
- Dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss :	1 /100 000
- Syndromes myasthéniques congénitaux :	0,2 /100 000

Annexe 2 : Identification de l'anomalie génétique dans la FSH



Institut de Myologie / Université Paris 8

Je soussigné(e).....accepte de participer à l'étude sur les conséquences psychologiques de la dystrophie myotonique de Steinert. J'accepte de remplir des questionnaires sur ce thème, et de me soumettre à la passation de certaines épreuves neuropsychologiques. Le traitement des données restera confidentiel et préservera mon anonymat ainsi que le secret professionnel. Les données ne seront utilisées que dans le strict cadre de la recherche de doctorat, ainsi que dans les publications orales et écrites pouvant en résulter.

Mon consentement est éclairé, puisque j'ai lu une notice d'information sur cette recherche et les différents outils auxquels je vais me soumettre.

Fait à.....

Le.....

SIGNATURE

Annexe 4 : échelle de handicap fonctionnel MDRS

MDRS

- | | |
|----|--|
| 1. | asymptomatique cliniquement, EMG+, ou cataracte+, ou DNA+ |
| 2. | signes mineurs : myotonie, amyotrophie faciale ou temporale, SCM, ptosis, voix nasonnée, pas de déficit distal |
| 3. | déficit distal (+- triceps brachial) |
| 4. | déficit proximal modéré |
| 5. | déficit proximal sévère (fauteuil) |

Annexe 5 : échelle de handicap fonctionnel pour les myopathies (BOSTON)

ECHELLE FONCTIONNELLE DE BOSTON

0. asymptomatique ; activité normale
1. marche normale mais fatigue entravant les activités sportives ou autres
2. démarche anormale ou troubles de l'équilibre ; atteinte remarquée par l'entourage. Peut faire 8m en 10 secondes ou moins (soit 10m en 12,5 secondes)
3. marche sans aide ; peut faire 8m en 20 secondes ou moins (soit 10m en 25 secondes)
4. aide unilatérale (cane, béquille) pour la marche ; peut faire 8m en 20 secondes ou moins
5. aide bilatérale (cannes, béquille, déambulateur) pour la marche et peut faire 8m en 20 secondes ou moins ; aide unilatérale mais fait 8m en plus de 20 secondes
6. aide bilatérale pour la marche et fait 8m en plus de 20 secondes ; chaise roulante occasionnelle
7. marche limitée à quelques pas avec support bilatéral ; impossible de faire 25 pas ; chaise roulante obligatoire pour la plupart des activités
8. confiné à la chaise roulante mais peut se déplacer seul
9. confiné à la chaise roulante ; ne peut se déplacer seul

Annexe 6 : Echelle d'intensité de la fatigue KFFS (Krupp et al., 1996)

Lisez chaque phrase, et veuillez cocher la case qui correspond à votre degré d'accord.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 Je ne suis pas du tout d'accord	2	3	4	5	6	7 Je suis tout à fait d'accord

CES DERNIERS TEMPS :

1) Ma motivation diminue quand je suis fatigué(e)

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

2) L'exercice physique me fatigue

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

3) Je suis facilement fatigué(e)

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

4) Je dois tenir compte de la fatigue dans mon activité physique

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

5) J'ai souvent des problèmes à cause de la fatigue

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

6) La fatigue m'empêche d'avoir une activité soutenue

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

7) Je suis gêné (e) par la fatigue pour assumer certaines tâches et responsabilités

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

8) La fatigue est un des trois symptômes les plus invalidants de ma maladie

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

9) La fatigue me gêne dans mon travail, ma famille et ma vie sociale

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Annexe 7 : Echelle d'humeur dépressive, version auto-questionnaire (Radat et al., 2007)

Répondez aux questions suivantes en prenant en compte votre état **durant la dernière semaine** :

1) Avez-vous le sentiment de trop laisser paraître vos émotions (pleurs, cris, air effrayé...) ?

- 1 – pas du tout
- 2 – modérément
- 3 – beaucoup
- 4 – tout à fait

2) Avez-vous le sentiment de changer d'humeur de façon rapide et pour un rien (par exemple passer de la joie à la tristesse, ou du calme à la colère) ?

- 1 – pas du tout
- 2 – modérément
- 3 – beaucoup
- 4 – tout à fait

3) Avez-vous le sentiment d'avoir du mal à montrer aux autres vos émotions (tant en utilisant des mots que par votre mimique) ?

- 1 – pas du tout
- 2 – modérément
- 3 – beaucoup
- 4 – tout à fait

4) Avez-vous le sentiment d'avoir du mal à contrôler vos émotions (par exemple, être envahi par la tristesse ou le désespoir, ou la colère) ?

- 1 – pas du tout
- 2 – modérément
- 3 – beaucoup
- 4 – tout à fait

5) Vous sentez-vous triste, malheureux ?

- 1 – pas du tout
- 2 – modérément
- 3 – beaucoup
- 4 – tout à fait

6) Avez-vous le sentiment d'être indifférent, d'avoir du mal à ressentir quoi que ce soit, plaisir ou déplaisir ?

- 1 – pas du tout
- 2 – modérément
- 3 – beaucoup
- 4 – tout à fait

Annexe 7 : suite

7) Avez-vous du mal à ressentir avec plaisir les bruits, les odeurs, les goûts, les couleurs auxquels vous étiez sensible auparavant ?

- 1 – pas du tout
- 2 – modérément
- 3 – beaucoup
- 4 – tout à fait

8) Avez-vous le sentiment que votre humeur est monotone, toujours la même?

- 1 – pas du tout
- 2 – modérément
- 3 – beaucoup
- 4 – tout à fait

9) Avez-vous le sentiment d'être plus émotif que d'habitude, d'avoir des réponses émotionnelles intenses (larmes, colère, panique...)?

- 1 – pas du tout
- 2 – modérément
- 3 – beaucoup
- 4 – tout à fait

10) Avez-vous l'impression d'être irritable, de vous sentir énervé ?

- 1 – pas du tout
- 2 – modérément
- 3 – beaucoup
- 4 – tout à fait

11) Avez-vous l'impression de vous emporter facilement, de piquer des colères ?

- 1 – pas du tout
- 2 – modérément
- 3 – beaucoup
- 4 – tout à fait

Annexe 8 : Ways of Coping Check List, Lazarus et Folkman (1984), (Validation française Cousson, 1996)

Face aux difficultés liées à votre dystrophie myotonique de Steinert / facio-scapulo-humérale, vos actions et réactions sont multiples. Indiquez pour chacune des stratégies suivantes, si vous l'avez utilisée au cours de ces deux dernières semaines pour faire face aux problèmes liés à la maladie. Pour cela, il vous suffit de cocher la case adéquate : « non », « plutôt non », « plutôt oui », « oui ».

	Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui
1. J'ai établi un plan d'action et je l'ai suivi.				
2. J'ai souhaité que la situation disparaisse ou finisse.				
3. J'ai parlé à quelqu'un de ce que je ressentais.				
4. Je me suis battu(e) pour ce que je voulais.				
5. J'ai souhaité pouvoir changer ce qui est arrivé.				
6. J'ai sollicité l'aide d'un professionnel et j'ai fait ce qu'on m'a conseillé.				
7. J'ai changé positivement.				
8. Je me suis senti(e) mal de ne pouvoir éviter le problème.				
9. J'ai demandé des conseils d'une personne digne de respect et je les ai suivis.				
10. J'ai pris les choses une par une.				
11. J'ai espéré qu'un miracle se produirait.				
12. J'ai discuté avec quelqu'un pour en savoir plus au sujet de la situation présente.				
13. Je me suis concentré(e) sur un aspect positif qui pourrait apparaître après.				
14. Je me suis culpabilisé(e).				
15. J'ai contenu (gardé pour moi) mes émotions.				
16. Je suis sorti(e) plus fort(e) de la situation.				
17. J'ai pensé à des choses irréelles ou fantastiques pour me sentir mieux.				
18. J'ai parlé avec quelqu'un qui pouvait agir concrètement au sujet du problème.				
19. J'ai changé des choses pour que tout puisse bien finir.				
20. J'ai essayé de tout oublier.				
21. J'ai essayé de ne pas m'isoler.				
22. J'ai essayé de ne pas agir de manière précipitée ou de ne pas suivre la première idée.				
23. J'ai souhaité pouvoir changer d'attitude.				
24. J'ai accepté la sympathie et la compréhension de quelqu'un.				
25. J'ai trouvé une ou deux solutions au problème.				
26. Je me suis critiqué(e) ou sermonné(e).				
27. Je savais ce qu'il fallait faire, aussi j'ai redoublé d'efforts et j'ai fait tout mon possible pour y arriver.				

Annexe 9 : Whoqol-Bref (26 items) (OMS)

	Très mauvaise	Mauvaise	Ni bonne, ni mauvaise	Bonne	Très bonne
1(G1) Comment trouvez-vous votre qualité de vie ?	1	2	3	4	5

	Pas du tout satisfait	Pas satisfait	Ni satisfait, ni insatisfait	Satisfait	Très satisfait
2(G4) Etes vous satisfait de votre santé?	1	2	3	4	5

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Complètement
3(F1.4) La douleur (physique) vous empêche-t-elle de faire ce que vous avez à faire ?	1	2	3	4	5
4(F11.3) Un traitement médical vous est-il nécessaire pour faire face à la vie ?	1	2	3	4	5
5(F4.1) Trouvez vous la vie agréable ?	1	2	3	4	5
6(f24.2) Vos croyances personnelles donnent-elles un sens à votre vie ?	1	2	3	4	5

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Tout à fait
7(5.3) Etes-vous capable de vous concentrer ?	1	2	3	4	5
8(F16.1) Vous sentez vous en sécurité dans votre vie de tous les jours	1	2	3	4	5
9(F22.1) Votre environnement est-il sain (pollution, bruit, salubrité...) ?	1	2	3	4	5

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Suffisamment	Complètement
10(F2.1) Avez-vous assez d'énergie dans la vie de tous les jours ?	1	2	3	4	5
11(F7.1) Acceptez-vous votre apparence physique ?	1	2	3	4	5
12(F18.1) Avez-vous assez d'argent pour satisfaire à vos besoins ?	1	2	3	4	5
13(F20.1) Avez-vous le sentiment d'être assez informé pour faire face à la vie de tous les jours ?	1	2	3	4	5
14(F21.1) Avez-vous la possibilité d'avoir des activités de loisirs ?	1	2	3	4	5

	Très mauvaise	Mauvaise	Ni bonne, ni mauvaise	Bonne	Très bonne
15(F9.1) Comment trouvez vous votre capacité à vous déplacer seul ?	1	2	3	4	5

Annexe : suite

	Très insatisfait	Insatisfait	Ni satisfait, ni insatisfait	Satisfait	Très satisfait
16 (F3.3) Etes-vous satisfait de votre sommeil ?	1	2	3	4	5
17 (F10.3) Etes-vous satisfait de votre capacité à accomplir vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4	5
18 (F12.4) Etes-vous satisfait de votre capacité de travail ?	1	2	3	4	5

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Extrêmement
19 (F6.3) Avez-vous une bonne opinion de vous-même ?	1	2	3	4	5

	Pas du tout satisfait	Pas satisfait	Ni satisfait, ni insatisfait	Satisfait	Très satisfait
20 (F3.3) Etes-vous satisfait de vos relations personnelles ?	1	2	3	4	5
21 (F10.3) Etes-vous satisfait de votre vie sexuelle ?	1	2	3	4	5
22 (F12.4) Etes-vous satisfait du soutien que vous recevez de vos amis ?	1	2	3	4	5
23 (12.4) Etes-vous satisfait de l'endroit où vous vivez ?	1	2	3	4	5

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Tout à fait
24 (F5.3) Avez-vous facilement accès aux soins dont vous avez besoin ?	1	2	3	4	5

	Pas du tout satisfait	Pas satisfait	Ni satisfait, ni insatisfait	Satisfait	Très satisfait
25 (F3.3) Etes-vous satisfait de vos moyens de transport ?	1	2	3	4	5

	Jamais	Parfois	Souvent	Très souvent	Toujours
26 (F3.3) Eprenez-vous souvent des sentiments négatifs comme le cafard, le désespoir, l'anxiété ou la dépression ?	1	2	3	4	5

Annexe 10 : Etudes de corrélation entre la durée de la maladie et le niveau de handicap, dans les deux groupes de patients

Etude de corrélation entre la durée de la maladie et les échelles de handicap fonctionnelles, pour le groupe DM1 (R de Spearman)

	R de Spearman	P
Durée maladie & Boston	0,556	0,000
Durée maladie & MDRS	0,385	0,017

En rouge les corrélations significatives ($p < 0,05$)

Etude de corrélation entre la durée de la maladie et l'échelle de handicap fonctionnel, pour le groupe FSH (R de Spearman)

	R de Spearman	p
Durée maladie & Boston	0,688	0,002

En rouge les corrélations significatives ($p < 0,05$)

Annexe 11 : Etude de corrélations entre l'adaptation sociale et les troubles affectifs – R de Spearman (groupe FSH, N=19)

	EHD "perte contrôle"	EHD "émouss."	MADRS	STAI Y-A (E)	STAI Y-B (T)	SEI
SAS-R Score global	0,503	0,721	0,552	0,572	0,560	-0,731
Activité Professionnelle	0,568	0,689	0,551	0,305	0,109	-0,146
Etudiants						
Vie sociale-Loisirs	0,520	0,770	0,518	0,600	0,546	-0,702
Vivant seul	0,689	0,875	0,393	0,577	0,577	-0,647
Famille (hors foyer)	0,565	0,723	0,568	0,721	0,612	-0,672
Famille (sentiment d'abandon)	0,459	0,315	0,654	0,452	0,633	-0,717
Couple	0,286	0,414	-0,030	0,346	0,011	-0,041
Enfants	-0,048	0,577	0,057	0,267	0,235	-0,461
Foyer familial	0,347	0,430	0,431	0,225	0,589	-0,625
Situation matérielle	0,246	0,253	0,240	0,420	0,406	-0,490

En rouge les corrélations significatives ($p < 0,05$)

Annexe 12 : Etude de corrélations entre les données démographiques, génétiques, fonctionnelles et les évaluations neuropsychologiques pour le groupe FSH - R de spearman (N=19)

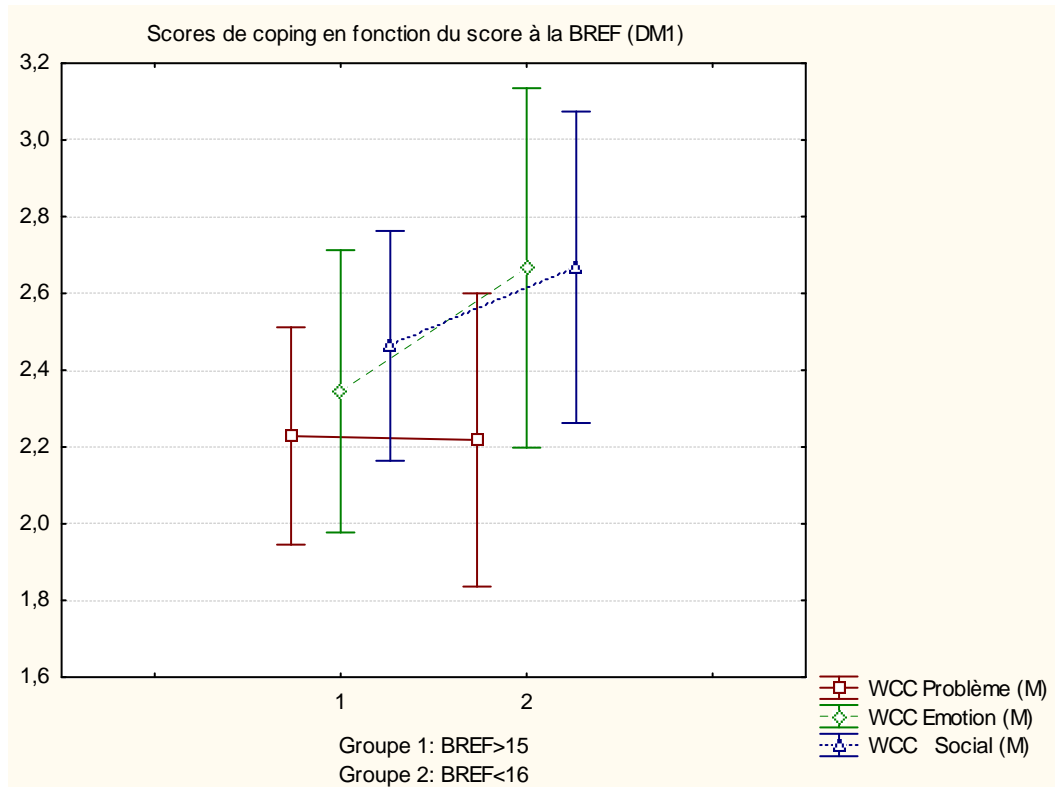
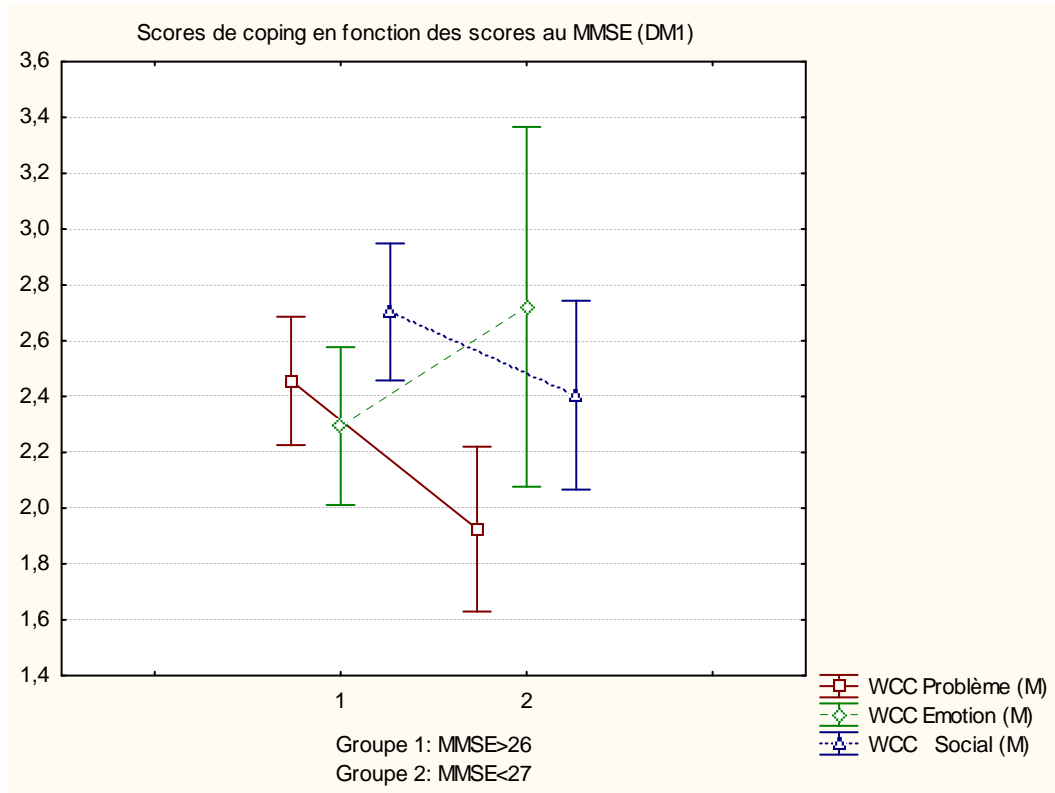
	Age	Kpnl	Durée maladie	Age de début	Années Scolarité	Boston
MMSE	-0,068	-0,308	-0,059	0,064	0,373	-0,404
BREF	0,126	0,040	0,258	-0,176	0,474	0,265
STROOP Mot	-0,290	-0,144	-0,131	0,029	0,384	-0,300
STROOP Couleur	-0,129	-0,238	-0,157	0,070	0,533	-0,145
STROOP Couleur/Mot	-0,310	0,229	-0,220	-0,154	0,402	-0,408
Mémoire chiffres	-0,191	-0,500	-0,159	0,179	0,311	-0,170
Mem. Chiffres Endroit (s)	-0,182	-0,474	-0,146	0,264	0,196	-0,080
Mem. Chiffres Envers (s)	-0,078	-0,286	-0,286	0,203	0,363	-0,147
TMT score A (σ)	0,337	-0,219	0,038	0,478	-0,006	0,294
TMT score B (σ)	-0,002	0,053	0,090	0,066	-0,075	0,219
D2 GZ(RP)	-0,456	0,140	-0,300	-0,150	0,089	-0,210
D2 F(%)	0,175	0,098	0,086	0,070	-0,567	-0,042
D2 F2	-0,393	-0,036	-0,205	-0,152	0,253	-0,128
D2 KL(RP)	-0,253	-0,114	-0,097	-0,084	0,334	-0,059

En rouge les corrélations significatives ($p < 0,05$)

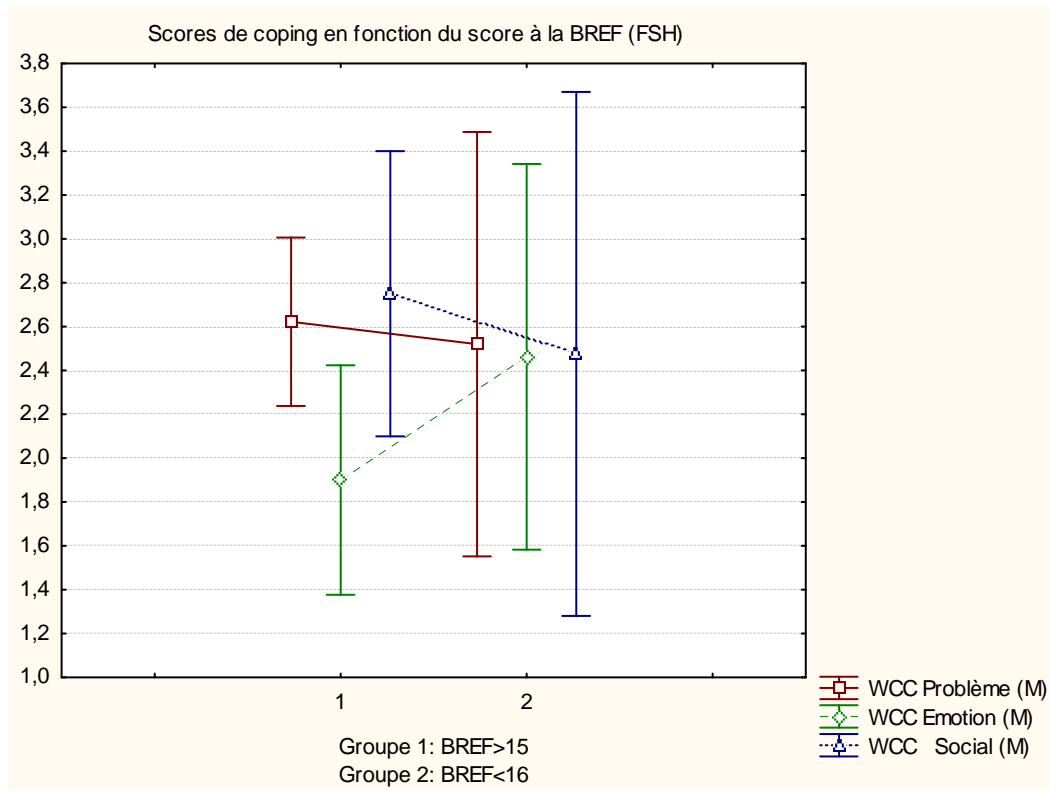
Annexe 13 : résultats de l'analyse de régression multiple « pas-à-pas ascendante » entre l'échelle de fatigue KFSS-score total et les covariables significativement corrélées.

KFSS- score total	
Etape 1 : STAI Y-B	,502
Etape 2 : STROOP Couleur	,616
Etape 3 : BOSTON	,685
Etape 4 : Epworth	,729
Résultats Régress. Multiple (étape 4 , sol. finale) pas d'autre F d'inclusion au seuil spécifié	
Var dép. : KFSS	R Multiple = ,72977549 F = 8,260419
	R ² = ,53257227 dl = 4,29
Nb d'obs. : 34	R ² ajusté = ,46809948 p = ,000142

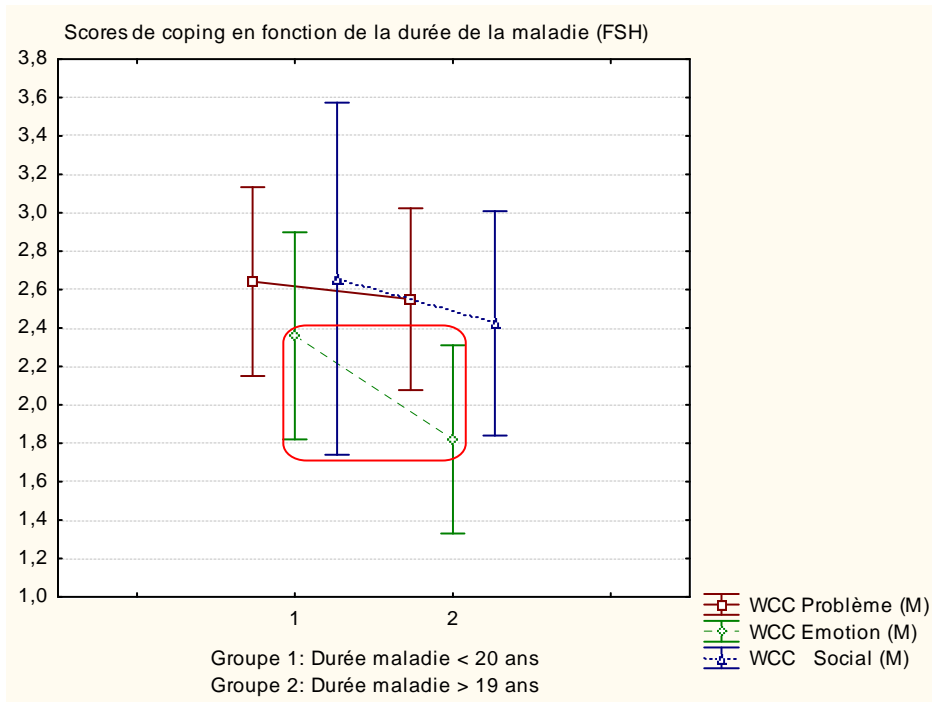
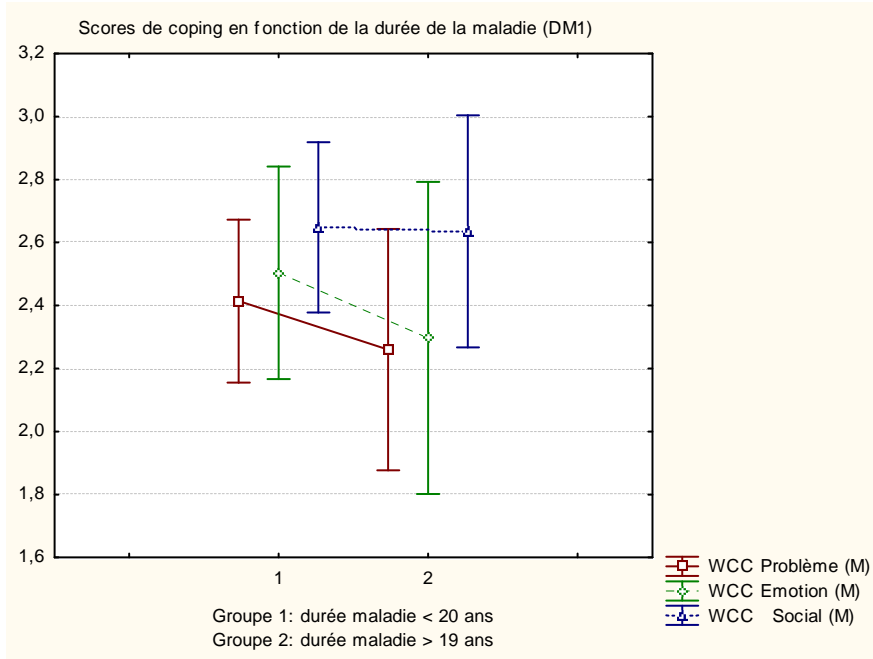
Annexe 14 : Scores de coping en fonction des capacités cognitives, pour le groupe DM1



Annexe 15 : Scores de coping en fonction des capacités cognitives, pour le groupe FSH



Annexe 16 : Scores de coping en fonction de la durée de la maladie



Annexe 17 : Evaluation psychologique plurifactorielle – Sujet 1

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière ; Institut de Myologie, service du Pr. Delattre.
Femme, 33 ans (NC7, 17 années de scolarité)
Dystrophie myotonique de Steinert
130 répétitions de CTG

Lors de l'entretien psychologique, la patiente se plaint de troubles de la mémoire et d'une difficulté d'évocation lexicale, allant d'une anomie totale à une simple difficulté à trouver le mot juste. Dans ce cas, d'un point de vue de l'architecture cognitive, le mot trouvé se situe le plus souvent dans le bon champ sémantique, mais à un niveau supérieur (pour exemple, lorsqu'un patient veut évoquer le mot « pie », il ne pourra dire que « oiseau »). Il est intéressant de noter que, chez la patiente, cette difficulté à trouver un mot est majorée lorsqu'il s'agit de la sémantique émotionnelle. La patiente nous dit ressentir les émotions (pas d'anesthésie émotionnelle) mais ressent des difficultés à les exprimer.

Elle évoque également des difficultés de mémoire autobiographique, avec des périodes totalement « floues » de son existence, sans contexte traumatique pour autant, d'après la patiente. Un précédent bilan neuropsychologique n'avait pu objectiver de déficit à ce niveau. Nous pouvons alors nous interroger sur la réalité de l'absence traumatogène dans ce contexte mnésique, car certains événements douloureux ont émaillés le parcours de la patiente. L'absence de contexte émotionnel dans les tests psychométriques neuropsychologiques pourrait ainsi expliquer la difficulté à objectiver les difficultés exprimées par la patiente.

Elle exprime également des difficultés à réaliser plusieurs tâches simultanément à son travail. Alors, ce n'est pas la qualité de son travail qui est mis en défaut, mais le temps imparti serait beaucoup plus long que pour ses collègues.

Elle se plaint également d'une asthénie (fatigue excessive chronique) et d'une fatigue au réveil.

En dehors du contexte professionnel stressant, elle évoque une certaine inertie, un déficit de motivation, ainsi que des difficultés à gérer son quotidien.

Les évaluations psychométriques cognitives mettent en avant un léger déficit d'inhibition des réponses automatiques, dans une tâche visuo-verbale (STROOP : tâche d'interférence, NS= 48 ; score d'interférence, NS= 43), mais néanmoins dans les limites de la norme. La mémoire de travail est correcte (empan envers dans la norme ; TMT dans les limites supérieures de la norme). Sur le test d'attention d2, le nombre brut d'items côtés par la patiente est bon (Quartile 4) ; le nombre d'erreur sur l'ensemble du test est correct (Quartile 3). A noter que les erreurs sont presque exclusivement de type « omission » (1 seule erreur de confusion), ce qui souligne qu'il n'y a pas de trouble d'inhibition automatique (ou « impulsivité ») dans ce test (ce qui est confirmé par les bons résultats au test du Go-No go de la batterie frontale) ; et que la stratégie utilisée par la patiente est plutôt une stratégie de rapidité que de soin. Ceci est corrigé le long du test par une réduction du nombre d'items traités mais aussi par une réduction très nette du nombre d'erreurs. La patiente d'obtenir alors une excellente note du rapport quantité-qualité (quartile 5). Nous n'observons pas de fatigabilité objective le long du test, mais plutôt, comme mentionné précédemment, un ajustement efficace de la stratégie de réalisation. Ces résultats confirment que la patiente est plus efficace lorsqu'elle réduit sa vitesse de traitement, mais ni les résultats au test du d2, ni ceux du TMT ne permettent de conclure que cette vitesse de traitement est déficitaire.

Les évaluations psychologiques mettent en avant une anxiété-trait majeure. L'anxiété lors des évaluations était par contre mineure, la situation d'évaluation n'était donc pas vécue comme angoissante. Néanmoins, cet état d'alerte élevé peut avoir des conséquences sur le vécu subjectif des capacités du sujet, ainsi que sur son état de fatigue.

Notons également que la patiente présente un score d'estime de soi très significativement inférieur à la moyenne. Les conséquences de cette dimension sur le vécu et les plaintes de la patiente peuvent aussi être majeures.

En ce qui concerne l'humeur, les scores obtenus ne répondent pas aux critères diagnostiques pour un épisode dépressif majeur. La patiente ne présente pas de sentiment de culpabilité ni « d'idées noires » ou ruminations. Néanmoins, la symptomatologie dépressive est actuellement élevée chez elle. Elle présente une tristesse, une réduction de l'intérêt pour les activités et une perte du contrôle émotionnel (irritabilité, labilité émotionnelle), confirmant l'intrication anxio-dépressive.

Les évaluations sur la fatigue et l'énergie confirment les conséquences fâcheuses du sentiment de fatigue sur la sphère professionnelle et la vie quotidienne, du point de vue de la patiente (KFSS= 6/7). Nous ne

Annexe 17 : suite

relevons pas de fatigabilité subjective entre le début et la fin des tests, mais plutôt un déficit en énergie, physique et intellectuelle.

Pour conclure : les résultats aux évaluations neuropsychologiques, faites lors d'une évaluation neuropsychologique précédente et par nous-même aujourd'hui, mettent en avant des troubles dysexécutifs légers et hétérogènes. Néanmoins nous gardons à l'esprit que les tests peuvent être éloignés de la réalité du sujet, notamment sur le plan professionnel. La fluctuation de l'attention décrite lors du bilan précédent et ressentie par la patiente n'est pas objectivée présentement, lors de tâches d'attention concentrée sur un temps court.

On note une forte propension à l'anxiété, un sentiment faible d'estime de soi et la présence d'une symptomatologie dépressive assez importante (sans épisode dépressif majeur actuel). Ces données émotionnelles sont étroitement intriquées avec la sphère cognitive : elles sont certainement à la fois la conséquence des difficultés ressenties par la patiente au quotidien, mais aussi un facteur de majoration de la plainte subjective.

Le sentiment important de manque d'énergie a des conséquences sur la motivation et sur l'initiation des activités quotidiennes, se superposant alors avec la sphère dépressive.

Dans la mesure où il est nécessaire d'entendre la plainte de Mme X, et comme nous n'avons pas exploré la sphère mnésique, nous proposons une double approche thérapeutique parallèle : un bilan, avec, si nécessaire, une prise en charge cognitive centrée sur la sphère mnésique (sémantique et autobiographique) ; **et** une prise en charge psychologique centrée sur les émotions et les représentations entourant les comportements de la patiente (thérapie cognitive), associée, si la patiente y est favorable, à de la relaxation.

Ainsi, la réduction de l'anxiété, un meilleur contrôle émotionnel et une prise en charge de la mémoire devraient permettre d'améliorer le sentiment d'estime de soi et de réduire la sensation de fatigue.

Annexe 18 : Evaluation psychologique plurifactorielle – Sujet 2

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière ; Institut de Myologie, service du Pr. Delattre.

Femme, 24 ans (NC7)
3ème année d'école de commerce
Dystrophie myotonique de Steinert
300 répétitions de CTG

Lors de l'entretien psychologique, Mme X se plaint d'une certaine lenteur. Depuis toujours à l'école, malgré de bons résultats, elle ne pouvait réaliser que deux-tiers des exercices demandés, en temps imparti. Cette lenteur lui aurait aussi été reprochée lors d'un entretien « d'embauche » pour un stage dans une grande marque de cosmétique ; lequel entretien fut vécu de manière assez traumatisante.

Nous relevons également un manque de confiance en soi, encre probablement depuis son enfance (par certains événements), et qui s'est cristallisé autour de la problématique de la beauté/esthétique corporelle : « qu'est-ce que je renvoie à l'autre ? » ; « comment l'autre me perçoit ? ».

Les évaluations psychométriques neuropsychologiques confirment ce ralentissement. Les résultats au code de la WAIS sont dans les limites inférieures de la norme (NS : 8), alors que les scores d'appariement (15/18) et de rappel libre sont opérants (8/9). Ce ralentissement ne serait donc pas dû à un déficit en mémoire à court terme. Par contre, la stratégie utilisée par la patiente pourrait être impliquée ; en effet, Mme X exprime sa difficulté à se faire confiance, et se réfère donc en permanence aux items cibles, par des contrôles visuels, pendant le test, ce qui la ralentit. Nous pouvons ainsi poser l'hypothèse d'une tendance à l'hyper-contrôle cognitif.

Au test du Stroop, la lecture de mots est normale (NS : 57), mais la dénomination de couleurs est légèrement ralentie (NS : 47). La tâche d'inférence est traitée de manière déficitaire (NS : 38), mettent en avant un déficit d'inhibition des réponses automatiques, dans une tâche visuo-verbale; ceci est confirmé par le score d'interférence (NS= 37).

Au Trail Making Test, le traitement visuo-spatial en tâche simple se situe dans les limites inférieures de la norme (-0,5 écart-type) ; mais la vitesse de traitement chute en double-tâche (-2,53 σ). Ce résultat confirme l'existence de difficultés de flexibilité mentale (+ 2 erreurs à l'épreuve des consignes conflictuelles de la BREF). La mémoire des chiffres est correcte (NS : 8) ; l'empan endroit, bien que dans la norme, se limite néanmoins à 5 items, ce qui peut être handicapant.

Sur le test d'attention concentrée du d2, le nombre brut d'items côtés par la patiente est très déficitaire (Quartile 1e) ; la qualité de soin est en dessous de la norme (nombre d'erreurs sur l'ensemble du test : Quartile 2). L'hypothèse d'un profil cognitif hyper-contrôlé n'est pas en accord avec ces résultats, car le sujet présenterait alors un nombre faible d'erreurs. Ces résultats confirment que Mme X présente des difficultés de vitesse de traitement visuel, et qu'en dépit de cette réduction, la qualité du traitement n'est pas toujours optimum.

Les évaluations psychologiques et l'entretien ne mettent en avant aucun signe de dépression ou d'anxiété majeure, malgré les annonces récentes de dystrophie myotonique de Steinert, pour elle et pour son bébé. Mme X présente un nombre important de stratégies de coping, lui permettant certainement de s'adapter correctement à la situation. Cependant, le résultat à l'échelle d'estime de soi est très significativement inférieur à la moyenne ; et confirme l'impression clinique. Les conséquences de cette dimension sur le vécu de la maladie peuvent être délétères si la maladie évolue sur le plan moteur et physique. D'un point de vue neuropsychologique, même si cette dimension n'intervient pas dans toutes les situations d'examen, nous avons observé l'effet de majoration des difficultés que pouvait entraîner le manque de confiance en soi.

Les évaluations sur la somnolence, la fatigue et l'énergie n'objectivent aucune difficulté, si ce n'est un sentiment subjectif de manque d'énergie peu inquiétant, qui pourrait être lié à une tendance à l'apathie (LARS : -17).

Pour conclure : les résultats aux évaluations neuropsychologiques confirment les plaintes de Mme X. Cette dernière présente un ralentissement cognitif dans toutes les tâches (à noter que toutes ces tâches sont de nature visuelle). Les tâches qui requièrent une activité exécutive sont les plus déficitaires, avec des résultats parfois pathologiques. Une tendance à l'hyper-contrôle, consciemment évoqué par la patiente, pourrait majorer ce ralentissement ; ce profil serait en lien avec la personnalité du sujet. Mais il faut surtout retenir que les

Annexe 18 : suite

résultats sont compatibles avec un diagnostic de dystrophie myotonique de Steinert (DM1), et que la majorité des difficultés présentées par Mme X pourraient être de nature organique.

Mme X ne présente pas de symptômes dépressifs ou anxieux, et semble bien s'adapter au diagnostic récent de DM1 annoncés pour elle, et pour son bébé. Les principales inquiétudes actuelles de la patiente se portent sur l'évolutivité de son fils. Néanmoins, selon l'évolution de sa propre maladie, et compte tenu des particularités de personnalité de Mme X (manque de confiance en soi, inquiétudes de l'image esthétique, corporelle), il semblera nécessaire d'être attentif à son bien-être psychologique, lors des prochaines consultations pluridisciplinaires.

Impact des facteurs génétiques, fonctionnels, psychopathologiques et neuropsychologiques sur l'adaptation à la dystrophie myotonique de Steinert

L'adaptation à la maladie chronique et évolutive est un phénomène complexe mettant en jeu des facteurs physiologique, psychologique et social. Nous pensons que la dystrophie myotonique de Steinert (DM1) constitue un modèle pertinent pour aborder l'approche biopsychosociale de l'ajustement à l'adversité, cette pathologie neuromusculaire d'origine génétique ayant des conséquences sur ces trois dimensions.

Nous avons analysé le rôle des facteurs génétique, clinique, cognitif, émotionnel, affectif et social, et leur influence sur la qualité de vie, auprès de 41 sujets atteints de dystrophie myotonique de Steinert, de 19 sujets atteints de myopathie facio-scapulo-humérale, et de 20 sujets exempts de maladie chronique, issu de la population générale.

Nos résultats mettent en avant, d'une part, que les sujets DM1 ont, en moyenne, un niveau intellectuel global subnormal, et une apathie plus fréquente et plus intense que dans les groupes témoins. D'autre part, nous observons, dans la DM1, que la dépression est un symptôme fréquent. Près de 22% des sujets DM1 de notre étude remplissent les critères d'un épisode dépressif majeur actuel. Néanmoins, cette symptomatologie est, dans l'ensemble du groupe DM1, légère à modérée. L'intensité dépressive est corrélée à l'augmentation du handicap fonctionnel ; mais indépendante, statistiquement, des facteurs génétiques et neuropsychologiques. Enfin, elle est associée à l'utilisation de stratégies de coping « centrées sur l'émotion ».

Au sein du groupe DM1, ce sont les personnes qui présentent une altération cognitive (intellectuelle et exécutive) significative qui utilisent préférentiellement un coping émotionnel inopérant. Nous observons donc, à travers nos résultats, les interactions entre émotions, cognition et adaptation au stress causé par une maladie évolutive.

Les résultats de notre étude soulignent l'importance d'un travail de remédiation sur les stratégies de coping, et la nécessité d'être attentif, dans la prise en charge des patients DM1, aux périodes critiques d'évolution de la maladie. Il est important, aussi bien pour les aidants, les familles, que pour les cliniciens, d'apporter, dans ces périodes, d'autant plus de présence, d'écoute et d'attention.

Impact of clinical, functional, psychopathological and neuropsychological factors on the adaptation to the Steinert myotonic dystrophy

Background: adaptation to a chronically and progressive disease is such a complex phenomena, which require a multidimensional approach. We believe that Steinert myotonic dystrophy (DM1), as a pathology involving physiological and neurological modifications as well as social deprivation, represents a suitable model for testing an integrative approach of disease adjustment.

Method: we assessed the role and the impact of genetic, clinical, cognitive, emotional, affective and social factors on quality of life, in patients with MD1 (41), facioscapulo-humeral dystrophy (FSHD:19) and 20 population controls.

Results: DM1 patients had more frequent and more intense apathy than FSHD patients and controls. About 22% of DM1 patients met current major depressive disorder criteria. As a group, DM1 patients had a mild to moderate depression. The depression severity was significantly correlated to functional impairment, emotion-focused coping strategies, but was independent from CTG repeats and neuropsychological assessment. Thus, depression, in DM1, seems to be a "reactional" process. Within the DM1 group, patients with, or intellectual or executive functions pathological scores, used significantly more emotion-focused coping strategies. These results emphasize the link between emotion and cognition into the adaptive process.

Conclusion: our results highlight the importance of working on coping strategies, among stress management, in neuromuscular disease. Besides, it is relevant that family helpers and professionals must take a special care on disease evolution critical periods.