



**HAL**  
open science

# Étude d'agrégation familiale des profils cognitifs et cliniques chez les apparentés de personnes atteintes d'autisme ou de trouble obsessionnel compulsif

Marie-Hélène Plumet

## ► To cite this version:

Marie-Hélène Plumet. Étude d'agrégation familiale des profils cognitifs et cliniques chez les apparentés de personnes atteintes d'autisme ou de trouble obsessionnel compulsif. 2005. <hal-00003636>

**HAL Id: hal-00003636**

**<https://hal.science/hal-00003636v1>**

Preprint submitted on 20 Jan 2005

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.



HAL Authorization

# Étude d'agrégation familiale des profils cognitifs et cliniques chez les apparentés de personnes atteintes d'autisme ou de trouble obsessionnel compulsif

Responsable scientifique : Marie-Hélène PLUMET

Marie-Hélène PLUMET

Équipe: « Développement & fonctionnement cognitif » du Groupe d'Imagerie Fonctionnelle (GIN), Université Paris 5 & Caen CNRS UMR 6095  
46, rue St Jacques  
75005 PARIS  
Tél. : 01 40 46 29 95 / Fax : 01 40 46 29 93

Sous-thèmes dont relève ce projet :

Autisme  
Trouble  
obsessionnel-compulsif

## Équipes partenaires

- Service de Psychopathologie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpital Robert Debré, 48, Bd Sérurier, 75019 PARIS, Tél. : 01 40 03 22 63
- Service de psychiatrie adulte, Hôpital Albert Chenevier et Henri Mondor, 40, rue de Mesly, 94000 Créteil, Tél. : 01 49 81 30 51 / FAX : 33 1 49 81 30 59

## Résumé signalétique

**Objectif:** La recherche réalisée vise à contribuer à la compréhension du rôle des facteurs génétiques dans les troubles psychiatriques. À partir d'une comparaison transnosographique (autisme/TOC : trouble obsessionnel compulsif), on cherche à spécifier des facteurs de susceptibilité génétique, par l'identification d'endophénotypes - marqueurs-traités d'une vulnérabilité à la maladie - cognitifs et cliniques chez les apparentés non atteints des personnes atteintes de l'une ou l'autre de ces pathologies. Cette démarche permet d'éclairer les facteurs étiologiques et développementaux de la maladie et d'aider à la délimitation plus précise de son phénotype.

**Méthode:** L'étude a porté sur 3 populations : (a) les apparentés de premier degré (parents et fratrie) de personnes autistes (n = 58), (b) les apparentés de premier degré (parents et fratrie) de personnes ayant un TOC (n = 63), (c) des témoins sans antécédents personnels ou familiaux de pathologies psychiatriques, appariés sur l'âge et le sexe aux groupes cibles (n = 32). Au cours de la recherche, il nous a semblé pertinent d'élargir notre évaluation aux (d) patients atteints de TOC (n = 30), car notre batterie de tests, accessible à ce sous-groupe, comprenait des domaines de fonctionnement potentiellement atteints dans cette pathologie et n'ayant pas suffisamment été explorés de façon systématique et conjointe chez ces sujets.

Compte tenu des données précédentes de la littérature et de nos propres travaux sur les caractéristiques fonctionnelles des patients eux-mêmes ou de leurs apparentés, l'étude des marqueurs cognitifs a porté sur des domaines d'évaluation jusqu'alors étudiés séparément : les fonctions exécutives, la théorie de l'esprit et la cohérence centrale. Sur le plan clinique, nous avons cherché la présence de caractéristiques témoignant de difficultés sociales (personnalité schizoïde, phobie sociale, syndrome d'Asperger) et de troubles obsessionnels (intérêts restreints ou répétitifs).

**Résultats:** Les premières analyses ont porté sur l'évaluation cognitive et clinique de patients atteints de TOC, comparés à des témoins. Elles mettent en évidence des *déficits cognitifs* spécifiquement liés aux fonctions exécutives. Au point de *vue clinique*, ces patients diffèrent significativement selon leur "âge de début d'entrée dans la pathologie", la précocité du trouble étant un facteur aggravant quant aux difficultés cognitives observées. Ces résultats ont donné lieu à la rédaction d'un article actuellement soumis à l'*American Journal of Psychiatry*. En outre, 2 articles de synthèse sont parus dans *Approche Neuropsychologique des Apprentissages chez l'Enfant* (Goussé & Plumet, 2001) et *European Journal of Psychiatry* (Goussé et al. 2002).

Le recueil des données concernant les caractéristiques cognitives et cliniques des apparentés de premier degré des patients atteints d'autisme ou de TOC est achevé, et les résultats sont en cours d'analyse statistique (2 publications en préparation).

**Mots-clés:** Fonctions cognitives. Autisme. Trouble Obsessionnel-Compulsif. Génétique. Endophénotypes.

**Nombre de participants:** psychologie cognitive : 1 ; psychologie cognitive : 1 ; médecine 1 ; pédopsychiatres : 4

## Rappel des enjeux et objectifs fixés à l'origine

L'autisme décrit par Kanner en 1943 est considéré comme la plus sévère de toutes les affections psychiatriques de l'enfance. Il apparaît clairement que des influences génétiques ont un poids important dans les mécanismes causaux de cette pathologie. L'existence de facteurs de susceptibilité génétique dans l'autisme résulte de la constatation d'une agrégation familiale de cette pathologie (2.5 % chez les frères et sœurs d'enfants autistes) et de la très forte concordance de la maladie chez les jumeaux monozygotes (60 à 90 %) comparés aux dizygotes (0 à 30 %).

Il semble donc indispensable de chercher à identifier les marqueurs de prédisposition au développement de cette pathologie afin d'assurer une détection plus précoce des premiers troubles, ceci devant permettre une efficacité thérapeutique renforcée.

Ce projet multidisciplinaire vise à mettre en évidence les caractéristiques différentielles du fonctionnement cognitif et clinique chez des apparentés de premier degré d'enfants autistes (parents et fratries) comparés aux apparentés d'enfants présentant un trouble obsessionnel-compulsif ainsi qu'à des témoins sans antécédents personnels ou familiaux de pathologies psychiatriques.

Cette approche - sous-tendue par la présence d'un terrain génétique - s'appuie sur le concept « d'endophénotype » (Leboyer et coll., 1998) ; les endophénotypes sont l'expression d'une vulnérabilité à la maladie et peuvent être de nature biochimique, endocrinologique, cognitive ou neuropsychologique. Ils sont d'un intérêt tout particulier dans les recherches sur l'autisme puisqu'ils permettraient de décomposer le phénotype en plusieurs entités ou marqueurs-traités

d'une vulnérabilité génétique, éventuellement sous-tendus par un facteur génétique à identifier.

Notre investigation a porté sur les domaines cognitifs et cliniques :

- Sur le plan cognitif, nous avons tenté de mettre en évidence chez les apparentés des traits caractéristiques du fonctionnement cognitif, à l'aide d'une batterie d'épreuves expérimentales portant sur des domaines jusqu'alors étudiés séparément : les fonctions exécutives, la théorie de l'esprit et la cohérence centrale.
- Sur le plan clinique, nous avons recherché chez les apparentés la présence de caractéristiques cliniques témoignant de difficultés sociales (personnalité schizoïde, phobie sociale, syndrome d'Asperger) et de troubles obsessionnels (intérêts restreints ou répétitifs), à l'aide d'une série d'échelles cliniques validées.

Le programme d'études sur 2 ans prévoyait de recueillir ces données sur 3 échantillons : (a) les apparentés de premier degré (parents et fratrie) de 30 personnes autistes (estimation,  $n = 50$ ), (b) les apparentés de premier degré (parents et fratrie) de 30 personnes ayant un TOC (estimation,  $n = 50$ ), (c) des témoins sans antécédents personnels ou familiaux de pathologies psychiatriques, appariés sur l'âge et le sexe aux groupes cibles.

Au cours de la recherche, nous avons décidé d'élargir notre évaluation aux (d) patients atteints de TOC ( $n = 30$ ), car notre batterie de tests, accessible à ce sous-groupe, comprenait des domaines de fonctionnement potentiellement atteints dans cette pathologie et n'ayant pas suffisamment été explorés de façon systématique et conjointe chez ces sujets.

## Résumé des résultats effectivement atteints

Les objectifs en termes d'échantillons ont été atteints, et même dépassés pour les populations cliniques. En ce qui concerne les sujets témoins, un élargissement de l'échantillon est en cours. En raison des contraintes de recrutement des témoins selon l'âge (plus aisément accessibles pour la tranche des enfants et jeunes adultes), nos analyses ont d'abord été bouclées pour la comparaison entre sujets ayant un TOC et sujets témoins. Les analyses concernant les apparentés sont en cours.

### Les caractéristiques cognitives des patients TOC

Les premières analyses ont porté sur la comparaison des évaluations cognitives et cliniques décrites précédemment, auprès d'une population de 30 patients souffrant d'un Trouble Obsessionnel-Compulsif (TOC), et de 22 témoins sans antécédents psychiatriques, les deux groupes étant appariés pour l'âge, le sexe et le niveau socio-économique.

Les résultats montrent que les patients TOC réussissent significativement moins bien que les témoins des tests des Fonctions Exécutives, requérant des processus tels la planification de stratégies nouvelles ou la mise en mémoire de travail et/ou la manipulation d'un matériel spatial. Il n'y pas de différence sig-

nificative pour les tests de cohérence centrale ou de théorie de l'esprit. A l'intérieur du groupe des patients TOC le facteur "âge" n'influe pas sur les niveaux de réussite aux différents tests cognitifs. Il existe en revanche un effet du facteur "âge de début des troubles", les patients TOC ayant un "âge de début précoce" réussissant moins bien aux tests exécutifs que ceux ayant un "âge de début plus tardif".

Au plan cognitif, ces résultats font apparaître une spécificité des troubles chez les patients TOC, touchant exclusivement le domaine des Fonctions Exécutives. Ces résultats corroborent certaines études publiées dans la littérature sur le TOC, mais ils tentent également une spécification des processus impliqués dans la pathologie du TOC à l'intérieur du domaine des Fonctions Exécutives. Ces résultats confirment également l'aspect transnosographique du dysfonctionnement des Fonctions Exécutives, observé dans la littérature aussi bien chez les patients autistes que TOC et soulignent la pertinence d'une recherche d'endophénotypes cognitifs transnosographiques chez les apparentés.

Au plan clinique, ils sont aussi d'un intérêt tout particulier quant au démembrement du phénotype dans le TOC puisqu'ils permettent de confirmer au plan cognitif les données déjà obtenues dans le domaine clinique, concernant l'importance de

la prise en compte de "l'âge de début de la maladie".

Un article est actuellement soumis à l'*American Journal of Psychiatry*, intitulé: "Is age at onset associated with dysfunction in patients with Obsessive Compulsive Disorder?".

### Résultats en cours d'analyse : les caractéristiques cognitives et cliniques des apparentés de personnes atteintes d'autisme ou de TOC

Des *analyses préliminaires* sur une partie de l'échantillon ont permis de montrer des difficultés dans le fonctionnement exécutif dans les deux groupes d'apparentés (de personnes autistes

ou atteintes de TOC), comparativement au groupe témoin.

Ces travaux chez les apparentés sont le préalable indispensable à une tentative de démantèlement d'un phénotype large observé aussi bien dans l'autisme et le TOC.

Ils devraient nous permettre – en élargissant notre population – d'envisager la formation de sous-groupes de patients (selon l'âge, le sexe, le QI, l'âge de début des troubles...) en corrélation avec les caractéristiques cognitives et cliniques observées chez leurs apparentés.

Deux articles sont en préparation pour des revues internationales.

## Publications issues du projet

Goussé V., Plumet M.H., Chanane, N., Mouren-Simeoni, M. C., Ferradian, N. & Leboyer, M. (2002): Fringe phenotypes in autism: a review of clinical, biochemical and cognitive studies. *European Psychiatry*, 17 (3): 120-128.

