

# Troubles de l'émotion, du comportement et dépression dans le syndrome de Rett

Sarojini Budden MD, FRCP C, FAAP

*Oregon Health and Sciences University  
Paediatric Development and Rehabilitation Program, Legacy Emanuel Children's  
Hospital, Portland, Oregon, USA*

Le syndrome de Rett est une maladie neurodéveloppementale et comportementale résultant de mutations du gène MECP-2. Les mutations de MECP2 entraînent une dérégulation d'autres expressions géniques telles que FXRD-1 : et l'incapacité à retranscrire d'autres gènes. Ceci a un effet direct sur la maturation neuronale et entraîne un mauvais développement cérébral et une immaturité dans le fonctionnement du tronc cérébral. Ces effets ont été bien documentés, montrant des anomalies neuroanatomiques, physiologiques, biochimiques et hormonales qui ont un effet précis sur le développement cérébral, entraînant des perturbations au niveau du cortex et du système nerveux autonome. Il est important que les parents, les médecins, les thérapeutes et les enseignants soient bien informés de ces changements et de l'impact que cela peut avoir sur les émotions et le comportement des personnes atteintes du syndrome de Rett.

Les émotions et les comportements changent et évoluent au fur et à mesure que l'enfant atteint du syndrome de Rett grandit. Au début c'est un bébé silencieux et passif qui dort plus que les autres enfants de son âge, qui geint et tête faiblement. Les parents signalent ensuite une perte de babillage ou de parole acquise, suivie d'une diminution de l'usage des mains et de l'apparition de stéréotypies telles que de se frotter et se tordre les doigts et de frapper des mains. Un strabisme intermittent, une irritabilité, de l'agitation sont fréquents. Associée avec de l'hyperactivité, on retrouve des cris, des tiraillements de cheveux, des morsures, des coups, les enfants vont faire les cent pas ou marcher sur la pointe des pieds.

Les troubles du sommeil s'accompagnent de courtes périodes de rire ou de cris et les problèmes respiratoires deviennent plus présents. Certaines personnes vont retenir leur respiration et présenter des ballonnements abdominaux.

Les enfants plus âgés fixent des yeux de façon importante, présentent des gémissements et des cris évoquant la souffrance.

Les adolescents atteints du syndrome peuvent manifester des troubles de l'humeur, de l'insomnie, un manque d'appétit, une perte de poids, un manque d'intérêt général et des pleurs inexplicables ; suggérant un état dépressif.

Des recherches sur des souris mutantes montrent une réduction de 25% du volume cérébral et spécifiquement dans des régions telles que l'amygdale, l'hippocampe, le striatum et l'hypothalamus, responsables des émotions, du comportement, de l'attachement, de l'anxiété et de la réaction au stress. La norépinéphrine, la dopamine et plus précisément la sérotonine jouent un rôle majeur dans ces régions et expliquent probablement les changements émotionnels et comportementaux. Les jeunes enfants présentent une élévation passagère des lactates, des pyruvates et de l'alanine, avec de faibles concentrations de carnitine, ce qui suggère un stress métabolique passager mais des taux élevés de glutamine persistent dans le liquide céphalo-rachidien.

L'origine biologique des troubles émotionnels et comportementaux vient probablement des dysfonctionnements dans les systèmes mono-aminergiques associés aux mutations génétiques et évoluent avec l'âge. Des études neuropathologiques ont montré une forte affinité à la sérotonine des récepteurs de type I et II dans le tronc cérébral, ce qui reflète l'immaturité des neurones. Les changements neurochimiques dans les synapses corticales et sous-corticales du cerveau et les altérations de la fonction synaptique renforcent les mécanismes possibles des troubles du comportement.

La déficience en noradrénaline et en sérotonine est présente dès 36 semaines d'âge gestationnel et peut expliquer la passivité observée chez les nourrissons et les jeunes enfants. Ce comportement précoce évolue et donne des troubles du sommeil, des pleurs, de l'irritabilité, suivis par un renfermement une perte de langage et d'utilisation des mains. Par la suite, ces comportements perturbateurs tels que les cris, le fait de se tirer les cheveux, les morsures, les coups, le fait de faire les cent pas, l'anxiété, l'inattention et l'hyperactivité sont observés chez des enfants âgés de 5 à 10 ans. Ce comportement peut également résulter d'une augmentation des taux de glutamate dans la petite enfance.

Il est bien connu que les niveaux de cortisol sont élevés dans les états d'anxiété et de stress et que le CRF élevé a été documenté chez une souris atteinte de RTT.

D'autres anomalies des neurotransmetteurs, telles que des taux élevés de B-endorphines et des taux d'amines biogènes décroissants avec l'âge, étayent davantage la cause biologique des troubles du comportement dans le syndrome de Rett.

Des comportements pouvant résulter d'une altération du système nerveux autonome comprennent des troubles respiratoires, de l'agitation, des crises de panique, des troubles du rythme de l'éveil et du sommeil, des changements d'humeur, un strabisme intermittent, des tremblements, des secousses myocloniques, une activité motrice anormale, un dysfonctionnement gastro-intestinal, des modifications vasomotrices, des irrégularités cardiaques et une tension artérielle fluctuante.

Les comportements indésirables peuvent aussi être causés par des conditions médicales non dépistées telles que convulsions, problèmes dentaires, otites, reflux gastro-intestinal, constipation, calculs biliaires, calculs rénaux, fractures, spasmes dystoniques nocturnes, troubles menstruels, kystes ovariens, apnée du sommeil et somnolence diurne. Les médecins doivent rester vigilants pour établir un diagnostic précis avant traitement.

Chez les filles qui grandissent, on suspecte la dépression en présence d'antécédents d'insomnie, de manque d'appétit, de perte de poids et de perte d'intérêt pour les activités auparavant appréciées. D'autres raisons aux pleurs, à la tristesse et à l'isolement sont les changements à l'école ou le changement des soignants, la perte de contacts sociaux et de camarades de classe. L'agitation et les réactions négatives peuvent aussi parfois résulter de changements dans la vie quotidienne et de maltraitance non détectée.

Certaines personnes utilisant des programmes pour améliorer la communication peuvent aider les soignants à comprendre leurs sentiments et leurs émotions. Une équipe bien formée peut contribuer efficacement à résoudre ces problèmes avec la famille, les soignants et du personnel des centres d'activité et à faire une différence majeure dans la vie de l'individu.

La prise en charge représente un défi pour le médecin qui doit prendre en compte non seulement les changements neurophysiologiques connus affectant les émotions et le comportement, mais également déterminer s'il existe des causes médicales sous-jacentes qui aggravent ces comportements de façon à les traiter de manière appropriée.

Il est important d'essayer une prise en charge non médicale ainsi que des techniques comportementales avant d'instaurer un traitement médicamenteux.

L'expérience a montré que les interventions non médicales peuvent être efficaces. De petites collations fréquentes, de la musique douce ou la vidéo préférée de l'enfant, des massages, des bains chauds ou de l'aquathérapie, des bercements ou des interventions d'intégration sensorielle avec l'utilisation de contacteurs permettant aux enfants de solliciter leur libre arbitre, ou encore l'utilisation d'attelles de coude ou de mains peuvent être bénéfiques.

Changer souvent d'activité et casser la routine des filles en allant faire un petit tour dans le couloir de l'école ou en partant faire une petite promenade peut s'avérer efficace. Les parents sont des ressources formidables pour identifier les activités efficaces. Ils sont également d'excellents rapporteurs et peuvent donner au médecin des informations importantes les conduisant, eux ou le thérapeute, à un diagnostic et à des interventions appropriées. Si un environnement ou une activité spécifique déclenche des comportements indésirables, cela peut se gérer facilement, sauf si l'information n'est pas disponible et qu'elle est difficile à identifier. Dans les écoles où l'on a recours à l'analyse comportementale appliquée (méthode ABA), chez les personnes plus âgées atteintes du syndrome de Rett, on démontre son efficacité à améliorer la communication et à changer les comportements en utilisant le regard. Cela prend du temps et c'est souvent utilisé dans les écoles. Certains parents adopteront cette approche s'ils peuvent l'inclure dans leur planning chargé.

Lors de la gestion de la dépression, le médecin doit rester conscient de la nécessité de reconnaître les besoins des parents, et la dépression possible chez l'un ou les deux parents, cas fréquent pouvant passer inaperçu.

### Hypothèses sur l'utilisation des médicaments

Il est bien établi qu'un niveau réduit de catécholamines dans le cerveau est associé à une fonction synaptique anormale responsable des changements d'humeur et de comportement dans le syndrome de Rett. Cela peut être modifié par des médicaments qui augmentent la sérotonine et la norépinéphrine dans les synapses.

Différents médicaments existent, comme :

1. neuroleptiques pour des comportements préjudiciables à soi-même qui peuvent aussi aider à mieux dormir. Clonidine, Risperdal, Seroquel, Geodon, Abilify, Orap, Zyprexa;
2. antiopéïdes, par ex. Naltrexone (Rivia);
3. régulateurs d'humeur, par ex. Tegretol, Depakote;
4. antidépresseurs, IRS (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) Celexa, Prozac. IRSN (Inhibiteurs de la sérotonine norépinéphrine) par ex. Effexor;
5. anxiolytiques :
  - agoniste de la sérotonine 1A : Buspirone,
  - Antihistaminique : Atarax,
  - Benzodiazépines : Xanax, Tranxène, Valium (Diazépam) Ativan (Lorazépam) ;
6. pour les troubles obsessionnels compulsifs. Prozac (Fluoxétine) Luvox (Fluvoxamine), Celexa (Citalopram), Zoloft (sertraline), Lexapro (Escitalopram) .

Un travail d'équipe, incluant les parents comme partie intégrante de l'équipe est absolument primordiale et devra être mis en place autant que possible pour faciliter une prise en charge et un traitement optimal le plus complet possible.