



Université Claude Bernard



## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **16 novembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame ZHANG Xinyan**

Titre de la thèse : « *Découverte du rôle du sommeil dans le profil social du syndrome de Rett* »



### Résumé

Le sommeil est essentiel pour maintenir une santé optimale. Le sommeil problématique se retrouve avec une plus grande fréquence et sévérité chez les nourrissons et les enfants atteints de troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques. De plus, le sommeil problématique est associé à un fonctionnement psychosocial plus faible pendant la journée.

Le syndrome de Rett (RTT), en tant que l'un des handicaps multiples génétiques les plus courants et les plus graves chez la femme, est fortement lié au gène mutant de la protéine de liaison méthyl-CpG 2 (MECP2) sur le chromosome X. Les formes phénotypiques variantes de l'RTT présentent un spectre de symptomatologie similaire à celui de l'RTT classique, mais présentent des différences subtiles dans certaines caractéristiques cliniques, variante de saisie précoce (ESV, variante de Hanefeld, liée au gène mutant X-linked cyclin-dependent kinase-like 5, CDKL5), variante congénitale (CV, variante de Rolando, liée au gène forkhead box G1, FOXP1) et variante de la parole préservée (PSV, variante de Zappella, également liée à MECP2) Le syndrome de Rett concerne 1 naissance sur 10 à 15 000, ce qui représente 40 à 50 nouveaux enfants malades chaque année en France. Le RTT se caractérise par un arrêt du développement environ 6 à 18 mois après la naissance, la présence de mouvements stéréotypés de la main et des anomalies de la démarche coïncidant avec la perte des compétences acquises de la main intentionnelle et du langage parlé. L'enfant se retire socialement. D'autres signes également décrits dans les profils cliniques du RTT comprennent les crises d'épilepsie, les difficultés respiratoires, le tonus musculaire anormal, la scoliose, ainsi que les troubles du sommeil et les capacités sociales restreintes. En général, les résultats physiopathologiques du RTT suggèrent des activités corticales anormales et une dysmaturité de la fonction du tronc cérébral, ce qui est essentiel pour maintenir un état adéquat pendant le sommeil ou l'éveil. Cependant, il n'existe pas d'étude scientifique sur la relation entre les anomalies du sommeil et les troubles sociaux dans le RTT. Ainsi, ce travail de doctorat s'est orienté vers ce sujet pour lier le jour et la nuit en RTT.

Premièrement, nous avons entrepris au total cinq revues systématique de toutes les études précédentes sur les performances sociales non verbales et le sommeil réalisé sur des personnes atteintes de RTT.

Les comportements non verbaux de socialisation sont impératifs pour comprendre et maintenir les interactions sociales. Sur la base des 12 études, nous avons résumé que le regard ('eye pointing') est la modalité expressive la plus utilisée par les personnes atteintes de RTT, mais que les regards manquent de contrôle attentionnel soutenu. Une étude détaillée des mouvements oculaires dans des contextes sociaux familiers pourrait apporter un éclairage pour expliquer ces salves de regards. Ensuite, un examen systématique de 15 études sur le sommeil de modèles animaux de RTT a montré que les mutations génétiques provoquent des fragmentations du sommeil, une régulation du sommeil compromise et une dysrythmie circadienne. En outre, les modèles animaux de RTT présentent des anomalies de la respiration pendant le sommeil, en particulier pendant le sommeil lent. Les trois autres revues portaient sur des études sur le sommeil humain. La méta-analyse de 19 études d'enquête a démontré que plus de 50 % des sujets atteints de RTT avaient des problèmes de sommeil, ce qui concerne principalement le maintien de l'état de veille et de sommeil. La méta-analyse de 13 études sur le sommeil comportant des données polysomnographiques ont illustré une augmentation des réveils pendant le sommeil, avec plus de sommeil profond et moins de sommeil paradoxal. Les méta-résultats ont aussi démontré une hypoxémie nocturne sévère avec des événements apnéiques. Nous avons également effectué une analyse agrégée des études de cas et de séries de cas, étant donné que le RTT est une maladie rare et que nous visions un examen complet du sommeil des personnes atteintes de RTT. 74 cas de RTT ont été extraits de la littérature. La macrostructure du sommeil présentait les mêmes caractéristiques que celles trouvées dans l'examen des données polysomnographiques, qui portait principalement sur des données provenant d'individus atteints de RTT présentant des mutations dans MECP2. Cependant, et à l'opposé de ces résultats, les individus atteints de RTT ayant des mutations dans CDKL5 passaient plus de temps en sommeil léger mais moins en sommeil profond. Par contre, leur sommeil paradoxal était aussi réduit. Dans cette analyse agrégée, le taux de prévalence des troubles respiratoires du sommeil chez les personnes atteintes de RTT était de 70 %.

Deuxièmement, nous avons analysé les enregistrements polysomnographiques dans un échantillon clinique d'individus atteints de RTT présentant les mutations MECP2 (n=21). Nous avons étudié leur macrostructure du sommeil et leur respiration pendant le sommeil. En outre, nous avons examiné les traits phénotypiques possibles via une approche analytique stratifiée par caractéristiques cliniques et génétiques. Nous avons démontré que la macrostructure du sommeil est très perturbée. Globalement, il pourrait être caractérisé par un sommeil paradoxal atténué et une proportion accrue de sommeil profond. Alors, les personnes atteintes de RTT semblent avoir un sommeil fragmenté, ce qui suggère un mauvais mécanisme de génération et de rebond du sommeil. En ce qui concerne les troubles respiratoires du sommeil, dans notre échantillon clinique d'individus atteints de RTT présentant les mutations MECP2, le taux de prévalence était d'environ 72.7%. Leur respiration de sommeil est caractérisée par une hypoxémie nocturne constante avec des événements apnéiques se produisant également pendant le sommeil paradoxal et lent. Nous ajoutons en outre à la littérature existante que leurs anomalies du sommeil sont plus uniformes et saillantes dans les cas de dysfonctionnement psychomoteur plus sévère, en particulier le fonctionnement des mains.

Pour aborder le rôle du sommeil dans leur profil social, nous avons étudié un échantillon clinique (n=12) de cas de RTT avec des mutations MECP2. Pour examiner les profils sociaux chez les personnes atteintes de RTT, nous avons extrait 25 items liés au comportement social du questionnaire 'Rett Syndrome Behavior Questionnaire', un questionnaire spécifiquement développé pour distinguer leurs comportements de ceux ayant d'autres déficiences intellectuelles ou motrices. Nous avons effectué des analyses factorielles et de fiabilité pour dériver les profils sociaux dans notre échantillon. Quatre profils sociaux ont été trouvés: habiletés motrices interactives, changement d'humeur, anxiété/agitation et regard fixe ('gazing'). Les corrélations entre le sommeil et ces profils sociaux ont

démontré une forte corrélation positive entre les troubles sociomoteurs avec la latence d'endormissement et le sommeil paradoxal. La présence de troubles respiratoires du sommeil ou de somnolence diurne dans notre échantillon clinique RTT n'était pas liée aux difficultés sociales.

De manière générale, nous pouvons conclure que le sommeil et le phénotype social sont liés à des déficiences sensorimotrices progressives. Par conséquent, à l'avenir, la physiopathologie du système sensorimoteur devrait faire l'objet d'une plus grande attention dans l'étude du sommeil et de la vie sociale des personnes atteintes de RTT. En outre, nous attendons avec impatience de nouvelles recherches sur la démonstration des effets des thérapies sensorimotrices sur les troubles du sommeil et les déficiences sociales.

**Mots-clés :** Rett Syndrome –sommeil - trouble respiratoire du sommeil - compétences sociales- neurodéveloppement