

Focus sur un article

Analyse de comportements inadaptés chez les personnes atteintes du syndrome d'Angelman

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30942555>

Note de synthèse rédigée par Pr S. Bury-Moné, Université Paris-Saclay

Relecture : Dr Sophie-Dorothee Montagutelli, pédiatre


Received: 19 November 2018 | Revised: 21 February 2019 | Accepted: 25 February 2019
DOI: 10.1002/ajmg.a.61140



AMERICAN JOURNAL OF PART A **WILEY**
medical genetics

ORIGINAL ARTICLE

Maladaptive behaviors in individuals with Angelman syndrome

Anjali Sadhwani¹ | Jennifer M. Willen^{2,3} | Nicole LaVallee⁴ | Miganush Stepanians⁴ |
Hillary Miller⁵ | Sarika U. Peters⁶ | Rene L. Barbieri-Welge⁷ | Lucia T. Horowitz⁸ |
Lisa M. Noll⁹ | Rachel J. Hundley⁶ | Lynne M. Bird^{10,11} | Wen-Hann Tan² 

¹Department of Psychiatry, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

²Division of Genetics and Genomics, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

³Department of Psychiatry, Kennedy Krieger Institute, Baltimore, Maryland

⁴PROMETRIKA, LLC, Cambridge, Massachusetts

⁵Division of Genetics and Genomics, Department of Biostatistics, Boston Children's Hospital, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts

⁶Division of Developmental Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

⁷Developmental Evaluation Clinic, Rady Children's Hospital San Diego, San Diego, California

⁸Greenwood Genetic Center, Greenwood, South Carolina

⁹Psychology Service, Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

¹⁰Department of Pediatrics, University of California, San Diego

¹¹Genetics/Dysmorphology, Rady Children's Hospital, San Diego, California

Résumé des travaux :

Peu d'informations rapportent à l'heure actuelle la façon dont les comportements inadaptés (léthargie, irritabilité, hyperactivité, etc...) varient chez les personnes atteintes du syndrome d'Angelman (SA), au fil du temps et en fonction du type de défaut génétique ou épigénétique associé. Cet article évalue si les comportements inadaptés varient en gravité en fonction du génotype, du niveau de développement, de l'âge ou du sexe des patients. Ainsi, cette étude propose une vision globale des comportements inadaptés qui prévalent chez les individus atteints du SA. Les résultats révèlent que les individus atteints du SA ont de faibles scores dans les domaines de la léthargie et de la stéréotypie. Un fonctionnement cognitif plus élevé est associé à une irritabilité accrue. L'hyperactivité, la courte durée d'attention et l'irritabilité augmentent avec l'âge dans tous les génotypes et devraient être des cibles permanentes pour les thérapies comportementales et pharmacologiques. Ces résultats pourront servir à établir des normes comportementales associées au SA concernant les comportements inadaptés. De telles données pourront être utilisées dans le cadre de futurs essais cliniques et thérapies comportementales cherchant à identifier des stratégies d'amélioration de la qualité de vie globale des patients, de la famille et des aidants.

Détail de certains points de l'étude

Introduction

Les comportements « inadaptés » : Contexte rapporté par des travaux antérieurs à l'étude et définitions

Malgré leur apparente jovialité, les personnes atteintes de SA présentent des comportements qualifiés d'« inadaptés » ou « difficiles », qui sont souvent dysfonctionnels et interfèrent avec leur capacité à bien interagir dans leurs environnements sociaux. Ces comportements comprennent, entre autres, l'agitation, l'hyperactivité, le non-respect des règles, l'irritabilité, les accès de colère et les stéréotypies (tendances à conserver la même attitude, à répéter le même mouvement ou les mêmes paroles). L'hyperactivité est souvent la préoccupation la plus fréquente signalée par les soignants des personnes atteintes de SA, quel que soit leur âge. Des comportements agressifs ont été signalés chez environ 70 % des personnes atteintes de SA, et on pense souvent qu'ils résulteraient d'une frustration due à des difficultés de communication. Environ 50% des personnes atteintes du SA ont un comportement d'automutilation. En termes de stéréotypies, alors que le battement des mains et le léchage d'objets non comestibles se produisent chez environ 55 % des personnes atteintes de SA, d'autres stéréotypies couramment observées chez les personnes diagnostiquées autistes, tels que le fait de tourner, d'aligner des objets et de restreindre ses préférences, sont moins fréquents au sein de la population atteinte du SA. Les symptômes d'anxiété deviennent plus importants avec l'âge, 57 % des adultes manifestant une anxiété suffisamment grave pour interférer avec le fonctionnement quotidien et entraînant des comportements difficiles.

Problématique explorée par l'étude

Les comportements inadaptés sont une source de stress importante pour les parents et contribuent à diminuer la qualité de vie des parents et des soignants. Des données précises et reproductibles concernant l'évolution de ces comportements au cours du temps et en fonction du type de mutations responsable du SA n'étaient pas disponibles au moment de l'étude. Les auteurs ont donc souhaité établir une cartographie plus précise de la situation, une meilleure connaissance de ces éléments étant susceptible de permettre de mieux les anticiper, cibler voire de les contrôler.

Méthodologie

Patients de l'étude

✕ *Nombre de personnes atteintes du SA* (toutes diagnostiquées au niveau moléculaire) : 301. Environ 70 % des participants avaient une délétion de la copie maternelle du chromosome 15q11q13, dont 34 % présentent une délétion de classe I (délétion de 5,9 Mb), 47 % une délétion de classe II (délétion de 5,0 Mb), 17 % des délétions atypiques et dans 2 % des cas, la sous-classe de délétion était inconnue. Ce groupe de mutations est regroupé sous le terme de « **deletion** » dans les tableaux et la présentation des résultats par la suite. 19 % des patients avaient une disomie parentale paternelle du chromosome 15q11q13 (UPD pour *paternal uniparental disomy*) ou un défaut d'empreinte (ImpD pour *imprinting defect* en anglais) qui altère l'expression de la copie maternelle du gène *UBE3A*. Ces mutations sont abrégées « **UPD/ImpD** » dans les tableaux et la présentation des résultats par la suite. 11 % présentaient une mutation ponctuelle pathologique dans le gène *UBE3A* (abrégée « **UBE3A** » ou « **mutation UBE3A** » dans les tableaux et la présentation des résultats par la suite).

✕ **Age** : de quelques mois à un peu plus de 40 ans. L'âge moyen à la première consultation était de 6 ans. Environ 95 % des participants avaient moins de 20 ans lors de la première visite.

✕ **Période de l'étude** : Janvier 2006 à Juillet 2014

✕ **Sites d'étude** : Rady Children's Hospital San Diego, Texas Children's Hospital, Greenwood Genetic Center, Boston Children's Hospital, Vanderbilt University Medical Center, Cincinnati Children's Hospital Medical Center

✕ Chaque participant a été vu sur un des sites de l'étude pour une visite de référence, puis environ une fois par an par la suite pour des évaluations développementales, comportementales et médicales. Sur l'ensemble de la cohorte, 24% n'ont eu qu'une seule visite. Tous les autres participants ont eu au moins deux visites.

Tableau 1 : Données démographiques concernant les patients de l'étude

	Groupes en fonction du type de défaut génétique			Total N = 301
	Deletion (N = 212) 70%	UPD/ImpD (N = 56) 19%	UBE3A (N = 33) 11%	
Sexe (Homme : Femme)	96:116 (45%:55%)	29:27 (52%:48%)	19:14 (58%:42%)	144:157 (48%:52%)
Age à la première visite (ans)				
Moyenne (écart-type entre parenthèse)	6.0 (6.6)	6.3 (4.2)	5.7 (3.9)	6.0 (5.9)
Gamme de variation	0.9-40.6	2.1-21.0	0.4-14.6	0.4-40.6
Médiane (1 ^{er} quartile, 3 ^{ème} quartile)	3.5 (2.1, 7.2)	4.9 (3.4, 8.1)	4.4 (2.7, 8.2)	4.1 (2.3, 8.0)
Age à la dernière visite (ans)				
Moyenne (écart-type entre parenthèse)	8.6 (6.9)	9.1 (4.5)	8.2 (4.1)	8.7 (6.3)
Gamme de variation	1.1-40.6	2.2-26.7	1.4-18.6	1.1-40.6
Médiane (1 ^{er} quartile, 3 ^{ème} quartile)	6.9 (3.9,11.0)	7.9 (6.3,11.3)	8.2 (4.9,10.8)	7.5 (4.3,11.1)
Nombre de visites				
Moyenne (écart-type entre parenthèse)	3.3 (2.1)	3.5 (2.0)	3.3 (2.4)	3.3 (2.1)
Médiane	3.0	3.0	3.0	3.0
Gamme de variation	1-9	1-8	1-8	1-9

Rem : Il est à noter qu'en anglais, la virgule est remplacée par un point dans la façon d'exprimer les valeurs numériques (ainsi « 6,4 » en français s'écrit « 6.4 » en anglais).

Évaluation des comportements inadaptés

Les comportements inadaptés ont été évalués par deux sources d'information :

- Interview structuré des parents et personnes prenant soin de l'enfant
- Questionnaire standardisé de la liste de contrôle des comportements inadaptés - version communautaire (« **ABC-C** » pour *Aberrant Behavior Checklist-Community*)

L'ABC-C comprend cinq échelles (irritabilité : 15 items, hyperactivité : 16 items, léthargie : 16 items, stéréotypie : sept items, et discours inapproprié : quatre items) ; le "discours inapproprié" n'était pas pertinent pour la population AS étant donné que la grande majorité des individus sont non verbaux, les auteurs ont donc omis l'échelle du discours inapproprié dans cette étude. Chaque élément de l'échelle ABC-C est noté de 0 à 3, les scores les plus élevés indiquant une plus grande ampleur des comportements problématiques. La gamme des scores possibles dans les différentes sous-échelles est la suivante : **hyperactivité** : 0-48 ; **léthargie** : 0-48, **irritabilité** 0-45, et **stéréotypie** : 0-21. Dans cette échelle d'analyse, le terme « **irritabilité** » regroupe un ensemble de comportements tels que se blesser soi-même, agressivité vis-à-vis des autres, cris inappropriés, crises de colère, attitude déprimée, besoins satisfaits rapidement, pleurs pour des petites choses, coups de pieds dans des objets, etc. Dans le questionnaire ABC-C, le terme « **léthargie** » regroupe quant à lui des comportements tels que l'apathie, la lenteur, le retrait social, la recherche de l'isolement, une attitude préoccupée, des expressions faciales fixes, difficultés de contact, inactivité, peu de réactions aux

sollicitations sociales, etc. L'ABC-C a été une mesure efficace pour les enfants et les jeunes adultes atteints du syndrome de l'X fragile (Sansone et al., 2012) ainsi que pour ceux souffrant d'un handicap cognitif (Freund & Reiss, 1991).

Le fonctionnement développemental a été évalué par consultation psychologique à l'aide des échelles de Bayley sur le développement des enfants, troisième édition (Bayley-III), ou des échelles de Mullen sur l'apprentissage précoce (MSEL). Le fonctionnement familial a été évalué à l'aide de l'indice de stress parental (« **PSI** » pour *Parenting Stress Index* – 120 items répertoriés) complété par les parents, et du questionnaire sur la qualité de vie familiale (« **FqoL** » pour *Family Quality of Life questionnaire*). Le PSI comprend deux domaines, un domaine « enfant » qui évalue six caractéristiques de l'enfant (distractibilité/hyperactivité, adaptabilité de l'enfant, résultat de l'interaction parent-enfant en terme de renforcement de sentiments positifs ou négatifs, niveau de demande/sollicitation de l'enfant, humeur de l'enfant, et niveau d'acceptation par les parents de l'enfant) qui peuvent contribuer au stress global, et un domaine « parent » qui évalue sept facteurs de stress liés à l'éducation et à la famille (compétence, isolement, attachement, santé, niveau de contrainte du parent, dépression, et conjoint) qui peuvent contribuer au stress global, dont la somme forme le score de stress total. Chaque élément est noté sur une échelle de 5 points allant de fortement d'accord à fortement en désaccord, et plus le score est élevé, plus le stress est important (Abidin, 1995). Détails supplémentaires sur le PSI, ici :

<http://psychology.iresearchnet.com/counseling-psychology/personality-assessment/parenting-stress-index-assessment/>

Le FqoL est un questionnaire en 25 points spécialement conçu pour être utilisé dans les familles d'enfants handicapés. Il comprend cinq sous-échelles : interaction familiale, parentalité, bien-être émotionnel, bien-être physique/matériel et soutien lié au handicap. Chaque élément est répondu sur une échelle de 5 points, et plus le score est élevé, plus la satisfaction et la qualité de vie présumée sont élevées.

Les auteurs ont analysé la signification statistique des différences éventuellement observées dans les différents groupes grâce à des tests statistiques adaptés¹.

Les résultats de l'étude sont traduits et présentés dans les pages suivantes.

Résultats de cette étude

¹ Ces tests fournissent une valeur appelée « *p-value* » (« *p* » dans la suite du texte) qui, grossièrement, donne la probabilité de se tromper en considérant qu'il y a bien une différence significative entre deux groupes en fonction d'un critère donné. En biologie, on considère qu'une différence est statistiquement significative si la *p-value* est inférieure à 0,05. Plus la *p-value* est petite, plus la différence observée est statistiquement significative (i.e. très peu de chances de se tromper en considérant qu'il y a une différence entre les 2 conditions comparées).

Tableau 2 : Pourcentage de personnes présentant les comportements inadaptés spécifiques (tel que déclaré par les parents) en fonction du génotype

Groupes en fonction du type de défaut génétique

Comportements	Groupes en fonction du type de défaut génétique			Total % (N = 300)	Différence in genotypes (p value ^a)
	Deletion % (N = 211)	UPD/ImpD % (N = 56)	UBE3A % (N = 33)		
Comportements de mise en bouche	92	89	70	89	.002
Hyperexcitabilité	90	91	70	88	.005
Courte durée d'attention	89	88	73	87	.069
Fascination pour l'eau	79	75	70	77	.486
Frapper dans les mains	68	80	61	70	.111
Hyperactivité	69	59	55	65	.155
Rires fréquents	69	54	42	63	.005
Comportements agressifs					
Ensemble des comportements	51	84	70	59	<.001
Morsures*	27	45	49	33	.012
Arrachage de cheveux*	44	55	36	45	.161
Pincements[§]	23	43	27	27	.025
Anxiété	19	45	36	26	<.001
Accès de colère	17	25	52	22	<.001

*Différence liée au sexe

§Lien entre sexe et génotype

Interprétation par les auteurs des données du tableau 2

✕ Les caractéristiques comportementales communes du SA, telles que l'hyperexcitabilité, les comportements de mise en bouche et la fascination pour l'eau, ont été fréquemment rapportées (70 à 92 %) par les soignants des personnes de différents génotypes². Une courte durée d'attention a été reportée par 87 % des aidants.

✕ Les différences dans la prévalence des comportements inadaptés entre les génotypes ont été notées dans les domaines du comportement agressif général (y compris les morsures et les pincements), de l'anxiété, de l'excitabilité facile, des rires fréquents, des comportements de mise en bouche et des crises de colère.

✕ **Différence liée au sexe** : Au niveau de la cohorte totale (sans distinction de génotype), les différences entre les sexes n'ont été notées que dans les domaines de l'arrachage des cheveux (d'un autre individu) (homme = 54 %, femme = 37 % ; p = 0,003) et des morsures (homme = 43 %, femme = 24 % ; p = 0,001). Le sexe des participants a eu un impact sur leur score de léthargie, les femmes étant plus léthargiques que les hommes (Homme = 3,2 ; Femme = 4,3 ; p = 0,014). Certaines différences ont été mises en évidence entre homme et femme si le type de défaut génétique responsable du SA était pris en compte. Ainsi, le taux de pincement était plus élevé pour les femmes (59%) que pour les hommes (28%) dans le génotype « UPD/ImpD », mais plus faible pour les femmes que pour les hommes dans les autres génotypes (« Deletion » : mâle = 25%, femelle = 22% ; « mutation UBE3A »:mâle = 32%, femelle = 21%).

Tableau 3 : Relation entre le génotype et les scores ABC-C de départ

² Dans ce document, le terme « génotype » désigne le type de défaut génétique responsable du SA.

		Irritabilité Score de 0 à 45	Léthargie Score de 0 à 48	Stéréotypies Score de 0 à 21	Hyperactivité Score de 0 à 48
Deletion (N = 197)	1.	4.5 (5.5)	4.2 (4.0)	4.2 (3.9)	13.9 (9.9)
	2.	0-30	0-25	0-18	0-39
UPD/ImpD (N = 53)	1.	7.0 (6.5)*	2.6 (3.4)**	2.3 (3.2)**	17.0 (11.2)
	2.	0-29	0-13	0-16	1-44
UBE3A mutation (N = 31)	1.	8.6 (9.6)**	3.0 (3.8)	3.0 (3.9)	17.1 (14.1)
	2.	0-33	0-13	0-14	0-48

1. La première valeur indique le résultat moyen (et entre parenthèse l'écart-type de cette moyenne) dans le groupe considéré.

2. La seconde ligne indique la gamme de score dans le groupe considéré, de la plus petite à la plus grande valeur observée.

Certaines différences significatives ont été observées par rapport au génotype « délétion » et sont indiquées comme suit : * $p < 0,05$ et ** $p < 0,01$.

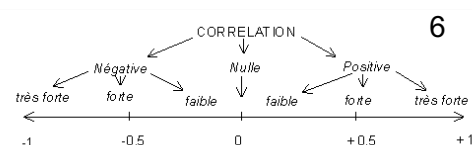
Interprétation par les auteurs des données du tableau 3

✕ **Différence liée au génotype dans les scores ABC-C** : Des comparaisons par paires ont indiqué que les personnes présentant une délétion ont des scores d'irritabilité plus faibles que celles présentant une « UPD/ImpD » ($p = 0,012$) et celles présentant des « mutations UBE3A » ($p < 0,001$), mais des scores de léthargie et de stéréotypie plus élevés que ceux présentant une « UPD/ImpD » ($p = 0,008$ et $p = 0,002$, respectivement) et pas significativement différents de ceux présentant des « mutations UBE3A » ($p = 0,116$ et $p = 0,092$, respectivement). Aucune différence entre les délétions de classe I et II n'a été constatée sur les différents items de la liste ABC-C et, par conséquent, ces deux classes ont été combinées pour toutes les analyses ultérieures.

Tableau 4 : Facteur de corrélation entre le score obtenu dans une catégorie ABC-C de départ donnée et les critères de fonctionnement développemental

Critère de fonctionnement développemental en prenant en compte l'âge de la personne (N indique le nombre de personnes analysées)	Catégories ABC-C analysées			
	Irritabilité	Léthargie	Stéréotypies	Hyperactivité
Fonctionnement cognitif (N = 276)	0.32**	-0.19**	-0.16**	0.27**
Fonctionnement du langage de réception (N = 276)	0.23**	-0.23**	-0.19**	0.15*
Fonctionnement de la motricité brute (N = 279)	0.40**	-0.08	-0.12*	0.37**
Augmentation de l'âge (N = 281)	0.35**	0.13*	0.08	0.20**
Scores de PSI au départ :				
Scores de PSI du domaine « enfant » (N = 255)	0.64**	0.29**	0.25**	0.67**
Scores de PSI du domaine « parent » (N = 255)	0.28**	0.15*	0.14*	0.27**
Scores de stress total (N = 254)	0.51**	0.25**	0.22**	0.52**
Scores de FQoL au départ :				
Interaction familiale (N = 238)	-0.10	-0.09	0.002	-0.10
Parentalité (N = 239)	-0.15*	-0.05	0.01	-0.14*
Bien être émotionnel (N = 242)	-0.14*	0.02	-0.03	-0.17**
Bien être physique et matériel (N = 246)	-0.13*	-0.05	-0.13*	-0.11
Soutien lié au handicap (N = 243)	-0.21**	0.02	0.03	-0.16*
Satisfaction moyenne (N = 225)	-0.18**	-0.07	-0.03	-0.18**

Aide à l'interprétation des données : les valeurs indiquées dans le tableau sont les facteurs de corrélations (« r »). Lorsqu'ils sont négatifs, la corrélation est négative (c'est-à-dire que plus le score de l'un des critères est important, plus le score du critère auquel il est comparé est petit) ou positive (les valeurs des critères comparés augmentent dans le même sens). Seules les valeurs pour lesquelles il y a une (* $p < 0,05$) ou deux (** $p < 0,001$) astérisques correspondent à une corrélation significative d'un point de vue statistique (plus il y a d'astérisques plus la corrélation est statistiquement significative). Plus le coefficient est proche des valeurs extrêmes -1 et 1, plus la corrélation entre les variables est forte. Beaucoup d'auteurs calculent le carré des coefficients de corrélation pour évaluer la proportion de la variance d'une variable qui est partagée avec l'autre variable i.e. la proportion de la variance d'une variable qui peut être prédite à partir de l'autre variable. Par



exemple, pour la corrélation entre l'irritabilité et le niveau de fonctionnement cognitif, le facteur de corrélation r est de 0,32 (et statistiquement significatif car il y a « ** »). Ainsi $r^2=0,32 \times 0,32 \approx 0,10$ alors 10% de la variation du score d'irritabilité peut être expliqué par la variation du niveau de fonctionnement cognitif.

Interprétation par les auteurs des données du tableau 4

✕ Lorsqu'on met en corrélation l'âge et le niveau de fonctionnement développement avec les scores ABC-C, les auteurs ont constaté qu'un fonctionnement cognitif supérieur était associé à une irritabilité et une hyperactivité accrues. L'augmentation de l'âge est positivement corrélé à l'irritabilité ($r = 0,35$, $p < 0,01$).

✕ De fortes corrélations positives ($r = 0,51$ à $0,67$) ont été observées entre l'irritabilité, l'hyperactivité et le domaine « enfant » et le stress total du questionnaire PSI, ce qui indique qu'une irritabilité et une hyperactivité accrues sont associées aux caractéristiques du domaine « enfant » du questionnaire PSI qui ont un impact sur le stress parental et le stress global accru dans les relations parent-enfant. Il y a par contre peu de corrélation entre l'irritabilité et l'hyperactivité et les critères du questionnaire FQoL.

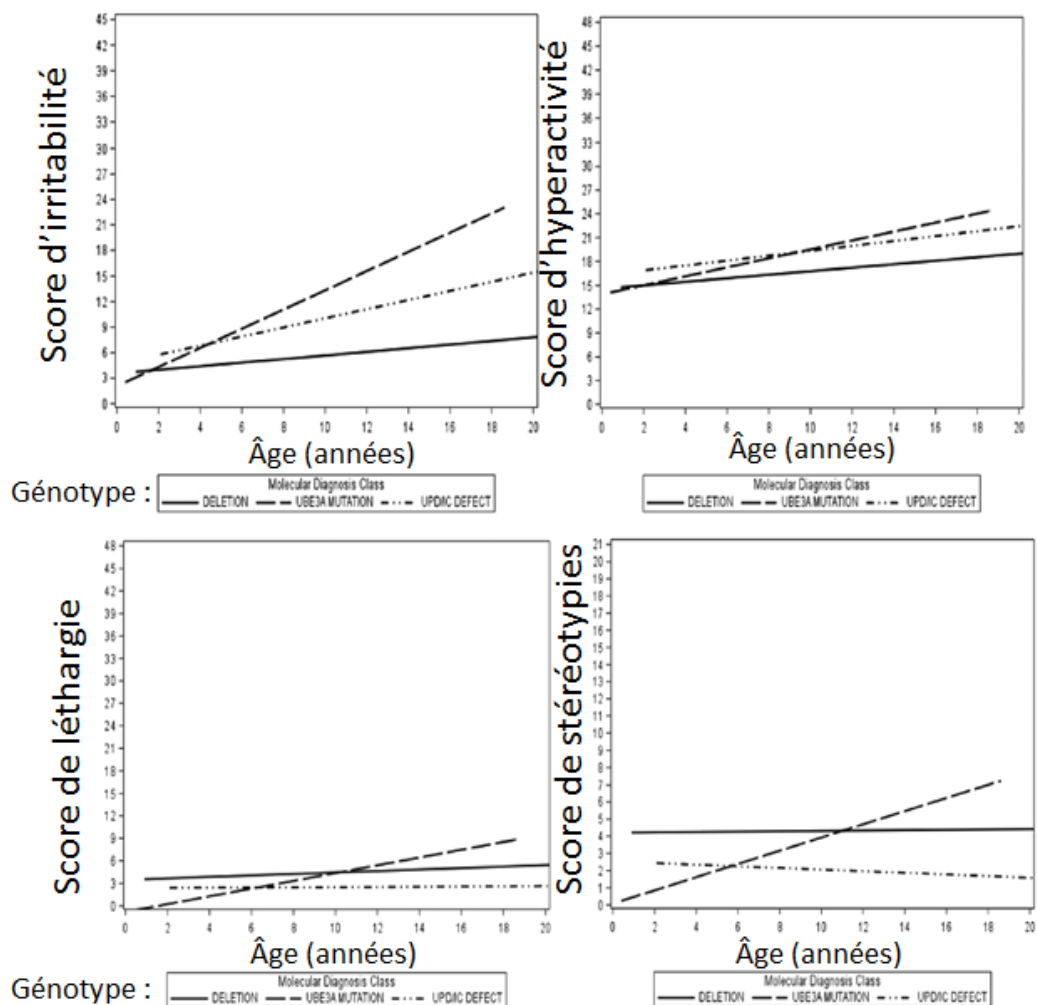


Figure : Evolution des niveaux d'irritabilité, d'hyperactivité de léthargie et de stéréotypies au cours du temps en fonction du génotype des personnes atteintes de SA

Interprétation par les auteurs des résultats de la figure (et des analyses des pentes des courbes – non montrées) :

✕ En moyenne, **tous génotypes confondus, plus les sujets avançaient en âge, plus ils avaient tendance à faire preuve d'irritabilité, d'hyperactivité, de léthargie et de stéréotypie** (tous $p < 0,05$).

Des effets significatifs d'interaction génotype - âge ont été constatés pour l'irritabilité. Tous les participants ont connu une augmentation des scores d'irritabilité avec l'âge, la plus forte augmentation étant observée chez les personnes présentant une « mutation UBE3A » et la plus faible chez les personnes présentant une « délétion ». En ce qui concerne la léthargie, les scores sont restés faibles au fil du temps, c'est-à-dire qu'ils ont commencé à être bas et sont restés stables pour les personnes atteintes de « UPD/ImpD », et n'ont augmenté que légèrement avec l'âge chez les personnes présentant une « délétion » et une « mutation UBE3A ». Les scores en matière de stéréotypie ont augmenté avec l'âge pour le génotype de « mutation UBE3A » et sont restés relativement stables pour le génotype de « délétion » et le génotype « UPD/ImpD ». Pour tous les génotypes, les scores d'hyperactivité étaient modérément élevés au départ et augmentaient avec l'âge.

Tableau 6 : Évolution au cours du temps du comportement des enfants (analysés par les parents) en fonction du génotype.

Comportements	Deletion (N = 211)	UPD/ImpD (N = 56)	UBE3A (N = 33)
Comportements de mise en bouche	<i>Pour tous les génotypes :</i> 0.85 (0.76, 0.96) ^c		
Hyperexcitabilité			
Hommes	<i>Pour tous les génotypes :</i> 1.30 (1.00, 1.69)		
Femmes	<i>Pour tous les génotypes :</i> 1.07 (0.81, 1.41)		
Courte durée d'attention			
Hommes	<i>Pour tous les génotypes :</i> 1.17 (0.94, 1.46)		
Femmes	<i>Pour tous les génotypes :</i> 0.96 (0.81, 1.13)		
Fascination pour l'eau	2.51 (1.60, 3.94) ^c	1.65 (1.05, 2.61) ^c	1.18 (0.76, 1.84)
Frapper dans les mains	<i>Pour tous les génotypes :</i> 1.25 (1.11, 1.41) ^c		
Hyperactivité	<i>Pour tous les génotypes :</i> 0.94 (0.89, 1.00)		
Rires fréquents	1.30 (1.10, 1.53) ^c	0.86 (0.68, 1.10)	0.84 (0.63, 1.12)
Comportements agressifs (totaux)	<i>Pour tous les génotypes :</i> 1.30 (1.13, 1.48) ^c		
Morsures	<i>Pour tous les génotypes :</i> 0.93 (0.86, 0.99) ^c		
Pincements	<i>Pour tous les génotypes :</i> 1.15 (1.04, 1.27) ^c		
Arrachage de cheveux	1.01 (0.95, 1.07)	0.84 (0.73, 0.97) ^c	1.10 (0.91, 1.33)
Anxiété	<i>Pour tous les génotypes :</i> 1.14 (1.04, 1.24) ^c		
Accès de colère	<i>Pour tous les génotypes :</i> 1.08 (0.98, 1.18)		

Aide à l'interprétation : Les valeurs indiquées dans le tableau correspondent au facteur de changement par an (entre parenthèse est précisé l'intervalle de confiance à 95 % de ce changement). Une valeur supérieure à 1 indique une augmentation des chances d'afficher un comportement au fil du temps, tandis qu'une valeur inférieure à 1 indique une diminution des chances au fil du temps. Un intervalle de confiance qui comprend 1,0 indique que l'évolution dans le temps n'est pas significative. Pour les comportements pour lesquels il n'y a qu'une seule valeur parmi les différents génotypes, le taux de changement ne diffère pas en fonction du génotype, les résultats sont donc dans ces cas présentés pour tous les génotypes combinés. L'indication «^c» signifie qu'il y a un changement statistiquement significatif au fil du temps.

Interprétation par les auteurs du tableau 6 :

L'évolution des comportements inadaptés avec l'âge au sein de chacun des génotypes, telle que rapportée par les parents, a également été examinée. Bien qu'il y ait eu des différences de prévalence parmi les participants de différents génotypes au départ, le taux de changement pour les comportements de bouche, l'excitabilité facile, la courte durée d'attention, les battements de mains, l'hyperactivité, le comportement agressif, les morsures, les pincements, l'anxiété et les crises de colère était similaire dans le temps pour tous les génotypes. Dans tous les génotypes, les comportements agressifs (y compris les pincements), les battements de mains et l'anxiété ont augmenté de manière significative avec l'âge. L'évolution des taux de courte durée d'attention et d'excitabilité facile au fil du

temps différait sensiblement entre les hommes et les femmes, la probabilité augmentant avec l'âge chez les hommes, mais restant plus stable chez les femmes. Les résultats ont montré des différences significatives entre les génotypes en ce qui concerne les changements dans la probabilité de fascination pour l'eau, de rires fréquents et de tirage de cheveux avec l'âge. Dans le génotype « délétion », la fascination pour l'eau et les rires fréquents augmentaient de manière significative avec l'âge, tandis que l'arrachage des cheveux ne montrait aucun changement significatif dans le temps. Dans le génotype « UPD/ImpD », la fascination pour l'eau a augmenté de façon significative avec l'âge, mais l'arrachage des cheveux a diminué de façon significative avec l'âge.

Discussion finale des auteurs

✕ Il s'agit de la première étude publiée qui examine la prévalence et la gravité d'un large éventail de comportements inadaptés et la façon dont ces comportements varient dans le temps selon le mécanisme moléculaire dans une large cohorte d'individus atteints de SA. Les évaluations des soignants sur l'échelle ABC-C de la cohorte d'étude fournissent des évaluations comportementales de base normatives pour les différentes échelles ABC et identifient des comportements inadaptés spécifiques chez les personnes atteintes de SA qui peuvent être ciblés dans les essais cliniques. Conformément aux conclusions d'autres études examinant les scores ABC-C chez les personnes atteintes de SA (Clarke & Marston, 2000 ; Summers & Feldman, 1999), les auteurs ont constaté que les participants atteints de SA présentaient de faibles scores de léthargie et de stéréotypie. En outre, les auteurs ont constaté des différences génotypiques dans la gravité de ces symptômes explorés dans le questionnaire ABC, que les études précédentes n'avaient pas examinées.

✕ En examinant ces changements dans les scores ABC-C avec l'âge, alors que les taux de léthargie et de stéréotypie sont restés faibles au fil du temps, tous les participants ont connu une augmentation de l'irritabilité et de l'hyperactivité avec l'âge. Cette augmentation de l'hyperactivité avec l'âge dans l'étude n'est pas cohérente avec d'autres études, qui avaient constaté que les adultes avaient des scores d'hyperactivité plus faibles que les adolescents (Clarke & Marston, 2000 ; Clayton-Smith, 2001). Cependant, étant donné l'âge relativement jeune des participants de la cohorte étudiée, nos conclusions doivent être interprétées avec prudence pour les adultes. Nous supposons que l'augmentation de l'irritabilité chez les personnes dont le fonctionnement cognitif est plus élevé est liée à une plus grande conscience de soi et, par conséquent, à une frustration accrue dans l'expression et l'interaction avec leur environnement social.

✕ Par rapport à nos patients atteints de SA chez qui l'irritabilité et l'hyperactivité augmentaient avec l'âge, des études transversales chez les personnes atteintes du syndrome de l'X fragile suggèrent que l'irritabilité peut augmenter avec l'âge chez les hommes et les femmes, tandis que les stéréotypes et l'hyperactivité peuvent diminuer avec l'âge, mais seulement chez les hommes (Wheeler et al., 2014). Parmi les personnes atteintes du syndrome de Down et du syndrome de Prader-Willi, des études transversales suggèrent que la léthargie peut augmenter avec l'âge (Salehi et al., 2018). Ainsi, l'évolution du profil ABC au fil du temps dépend du syndrome génétique spécifique.

✕ En examinant les comportements spécifiques couramment signalés dans le cadre de la SA, la courte durée d'attention est apparue comme un sujet de préoccupation important dans les différents génotypes, qui, au fil du temps, a augmenté pour les hommes et diminué pour les femmes. D'autres études sur la SA ont également commenté la durée d'attention limitée chez les personnes atteintes de SA et ont noté qu'elle était comparable à celle d'autres troubles avec un handicap modéré à profond (Berry et al., 2005). Conformément à d'autres études, les auteurs ont constaté des taux d'agressivité modérément élevés dans la cohorte étudiée (Arron et al., 2011), qui ont augmenté avec

le temps dans tous les géotypes. Il est intéressant de noter que non seulement la fréquence des comportements agressifs augmente avec l'âge, mais que les manifestations de l'agressivité ont également changé au fil du temps dans la cohorte. Avec l'âge, on a constaté une augmentation de la fréquence des comportements de pincement et une réduction de la fréquence des comportements de morsure.

✕ Dans l'ensemble, pour les deux mesures parentales, l'hyperactivité, la courte durée d'attention et l'irritabilité/agression sont apparues comme des sujets de préoccupation majeurs pour les soignants des personnes atteintes de SA, et elles ont été corrélées avec un stress parental accru et une diminution de la qualité de vie familiale, ce qui est cohérent avec d'autres études examinant le stress parental chez les personnes souffrant de troubles du développement (Tomanik, Harris et Hawkins, 2004). Les traitements qui atténuent certains de ces comportements difficiles devraient permettre de réduire le stress parental et d'améliorer la qualité de vie.

✕ Bien qu'ils ne soient pas examinés dans le cadre de cette étude, il est essentiel de discuter de certains des possibles déclencheurs biomédicaux et psychosociaux de ces comportements inadaptés chez les personnes atteintes de SA afin d'identifier des traitements comportementaux et psychopharmacologiques efficaces. Il est possible que les difficultés d'attention soient affectées par la prévalence des crises d'épilepsie dans cette population (Pelc, Cheron, & Dan, 2008). Des études sur les enfants atteints de troubles du spectre autistique (TSA) ont montré que les enfants ayant des crises d'épilepsie ont des scores plus élevés dans les domaines de l'hyperactivité et de l'irritabilité de l'ABC que les enfants n'ayant pas de crises d'épilepsie (Hartley- McAndrew & Weinstock, 2010), bien qu'aucune étude n'ait examiné des associations similaires dans la population des SA. Une irritabilité accrue et un mauvais contrôle des impulsions peuvent être le résultat de troubles du sommeil. Plusieurs études ont documenté le dysfonctionnement du sommeil chez les personnes atteintes de SA (Spruyt, Braam, & Curfs, 2017), donc une association entre une irritabilité accrue et un sommeil de mauvaise qualité devrait être examinée dans de futures études. Certaines études ont noté que la frustration liée à l'incapacité de communiquer, de s'échapper et de s'engager socialement semble souvent être la raison des comportements agressifs (Radstaake et al., 2013 ; Strachan et al., 2009). Il a été démontré qu'une formation à la communication fonctionnelle (Radstaake et al., 2013) permettait d'atténuer certaines de ces difficultés comportementales chez les personnes souffrant de SA. En outre, le fait de permettre aux personnes atteintes de SA d'accéder à une communication alternative et augmentée (CAA) appropriée pour communiquer leurs besoins peut également contribuer à réduire certaines de leurs frustrations.

✕ L'étude actuelle présente plusieurs limites. Les comportements inadaptés ont été évalués en utilisant uniquement le rapport des parents. Des informations limitées relatives à la scolarisation et les suivis rééducatifs dont bénéficie la personne SA ont été recueillies dans le cadre de cette étude. Des informations détaillées sur l'environnement scolaire, telles que le ratio enseignant/élèves et la taille des classes, n'ont pas été recueillies. Il est important de corroborer ces résultats avec plusieurs répondants indépendants, y compris les rapports d'autres aidants tels que les enseignants, ainsi que d'étudier d'autres méthodologies que les questionnaires, telles que l'observation directe à la maison ou à l'école, afin de mieux comprendre la fréquence, la gravité et la durée de ces comportements problématiques. Des informations complètes sur l'environnement scolaire seraient également utiles pour évaluer la prévalence des comportements inadaptés dans une perspective multisystémique. De plus, étant donné le jeune âge de nos participants au moment de la première visite, ces résultats devraient être généralisés avec prudence à la population adulte SA. Les propriétés psychométriques de l'ABC devraient être examinées plus avant, spécifiquement pour les personnes souffrant de SA. Il

est possible qu'une structure factorielle spécifique au SA pour ce questionnaire soit justifiée, comme c'est le cas pour certaines autres déficiences développementales, notamment le syndrome de l'X fragile et l'autisme (Wheeler et al., 2014), et constituerait une mesure plus sensible pour identifier les problèmes de comportement chez les personnes atteintes de SA.

✕ **En résumé, les comportements inadaptés des personnes atteintes de SA sont caractérisés par l'hyperactivité, une courte durée d'attention, l'irritabilité et des accès d'agressivité.** Ces résultats ont des implications importantes pour les essais cliniques à venir en fournissant des informations de base normatives sur les comportements inadaptés et en identifiant les cibles comportementales à traiter.