



## **Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)**

### **SYNDROMES DE RETT ET APPARENTÉS**

**Texte du PNDS**

**Centres de référence maladies rares**

**Déficiences intellectuelles de causes rares**  
Filière DéfiScience

**&**

**Anomalies du développement et syndromes  
malformatifs de l'interrégion Est**  
Filière AnDDI-Rares

**Avril 2017**

# Sommaire

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Liste des abréviations .....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>Synthèse à destination du médecin traitant .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>Guide .....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>1 Introduction.....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins .....</b>  | <b>11</b> |
| <b>3 Diagnostic et évaluation initiale.....</b>   | <b>12</b> |
| 3.1 Objectifs   | 12        |
| 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)   | 12        |
| 3.3 Circonstances de découverte - Suspicion du diagnostic   | 13        |
| 3.4 Confirmation du diagnostic - Diagnostic différentiel  | 14        |
| 3.5 Évaluation de la sévérité - Extension de la maladie - Recherche de comorbidités - Évaluation du pronostic           | 16        |
| 3.6 Recherche de contre-indications au traitement   | 24        |
| 3.7 Annonce du diagnostic et information du patient   | 24        |
| 3.8 Conseil génétique   | 25        |
| <b>4 Prise en charge thérapeutique.....</b>   | <b>26</b> |
| 4.1 Objectifs   | 26        |
| 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)   | 26        |
| 4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)  | 26        |
| 4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)   | 31        |
| 4.5 Recours aux associations de patients  | 32        |
| <b>5 Suivi.....</b>   | <b>33</b> |
| 5.1 Objectifs   | 33        |
| 5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)   | 33        |
| 5.3 Rythme et contenu des consultations   | 34        |
| 5.4 Examens complémentaires   | 35        |
| <b>Annexe 1. Liste des participants .....</b>   | <b>37</b> |
| <b>Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients .....</b> | <b>38</b> |
| <b>Annexe 3. Critères diagnostiques .....</b>   | <b>39</b> |
| <b>Annexe 4. Echelles de sévérité de la maladie .....</b>   | <b>41</b> |
| <b>Annexe 5. Courbes de croissance .....</b>  | <b>48</b> |
| <b>Références bibliographiques.....</b>   | <b>52</b> |

## Liste des abréviations

|             |  |
|-------------|--|
| AFSR        | Association Française du Syndrome de Rett  |
| ALD         | Affection de longue durée  |
| AMM         | Autorisation de mise sur le marché   |
| ANSM        | Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  |
| ARSD        | Australian Rett Syndrome Database  |
| BDNF        | Brain-Derived Neurotrophic Factor  |
| BMC         | Contenu minéral osseux   |
| BMD         | Densité minérale osseuse   |
| CAMSP       | Centre d'Aide Médico-Sociale Précoce   |
| CBZ         | Carbamazepine  |
| CDKL5       | Cyclin-dependent kinase-like 5   |
| CGI - CGI S | Clinical Global Impression - Clinical Global Impression Scale-Severity : échelle couplant l'échelle d'impression clinique globale et le score de sévérité clinique du Rett |
| CHQ         | Child Health Questionnaire   |
| CSS         | Score de sévérité clinique : échelle de sévérité clinique du syndrome de Rett  |
| ECG         | Electro-cardiogramme   |
| EDA         | Activité électrodermale  |
| EEG         | Electro-encéphalogramme  |
| FAM         | Foyer d'Accueil Médicalisé   |
| FLACC       | Face Legs Activity Cry Consolability   |
| FOXG1       | Forkhead box protein G1  |
| HAS         | Haute Autorité de Santé  |
| IMC         | Indice de masse corporelle (BMI : body mass index)   |
| IME         | Institut Médico-Educatif   |
| IMP         | Institut Médico-Pédagogique  |
| IRM         | Imagerie par résonance magnétique  |
| ISCD        | International Society for Clinical Densitometry  |
| LTG         | Lamotrigine  |
| MAS         | Maison d'Accueil Spécialisé  |
| MDPH        | Maison départementale des personnes handicapées  |
| MBA         | Score moteur et de comportement  |
| MBD         | Methyl-CpG binding domain  |
| MECP2       | Methyl-CpG Binding Protein 2   |
| MEF2C       | Myocyte Enhancer Factor 2C   |
| MLPA        | Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification : technique d'amplification multiplex permettant la recherche de grands réarrangements (délétion/duplication) d'un gène.  |
| MPR         | Médecine physique et de réadaptation   |
| NGS         | Next-generation sequencing   |

|           |   |
|-----------|---|
| PNDS      | Protocole national de diagnostic et de soins        |
| QOL (QdV) | Quality of life (Qualité de vie)                    |
| RSBQ      | Rett Syndrome Behaviour Questionnaire               |
| RTT       | Syndrome de Rett                                    |
| SESSAD    | Service d'Education Spéciale et de Soins à Domicile |
| STXBP1    | Syntaxin Binding Protein 1                          |
| TCF4      | Transcription Factor 4                              |
| VNS       | Stimulateur du nerf vague                           |
| VPA       | Valproate   |

# Synthèse à destination du médecin traitant

## Caractéristiques de la maladie

Le syndrome de Rett est une maladie neuro-développementale rare, touchant essentiellement les filles, caractérisée dans sa forme typique, par une phase de développement normal ou sub-normal, suivie d'une décélération globale du développement psychomoteur, suivie d'une perte des acquisitions cognitives et motrices. Le syndrome de Rett est causé, dans plus de 95% des formes typiques, par des mutations dans le gène *MECP2*.

Les signes les plus typiques du syndrome de Rett (que l'on rencontre à tous les stades) sont :

- la perte de l'utilisation volontaire des mains ;
- l'absence d'apparition ou la perte du langage oral (pas de mots ou de phrases) ;
- des troubles de la coordination et de l'équilibre avec une perte possible de la marche ;
- des stéréotypies manuelles caractéristiques à type de pression/torsion, applaudissement, frottement/lavage des mains ;
- des troubles ventilatoires à type d'hyperventilation intermittente, d'épisodes d'apnées, d'expulsions forcées d'air ou de salive ;
- une déficience intellectuelle sévère ;
- des troubles anxieux et du comportement ;
- une communication par le regard préservée.

À ce jour, il n'existe pas de traitement curatif. Le traitement est symptomatique et vise à limiter les complications de la maladie par des soins et des approches médicamenteuses, rééducatives et chirurgicales appropriés. La plupart des patientes atteintes du syndrome de Rett atteignent l'âge adulte (59,8% au delà de 37 ans) et nécessitent ces traitements toute leur vie.

Les formes atypiques ou variantes du Rett sont diagnostiquées quand les enfants (filles le plus souvent mais parfois garçons) présentent certains symptômes du syndrome de Rett mais pas l'ensemble des critères « obligatoires ». Les plus fréquents et reconnaissables sont :

- la forme **avec préservation du langage** ;
- la forme **congénitale** sans phase de développement normal ;
- la forme avec une **épilepsie sévère et précoce**.

## Diagnostic

Le diagnostic du syndrome de Rett est confirmé par la mise en évidence d'une mutation dans le gène *MECP2* pour les formes classiques, ou dans les gènes *CDKL5*, pour la forme variante avec épilepsie précoce ou dans le gène *FOXG1* pour la forme variante congénitale

Cette anomalie n'est pas visible sur un caryotype standard. Elle ne peut être détectée que par une analyse ciblée du gène, ou par une analyse globale (panel de gènes ou exome) à l'aide de techniques récentes de séquençage à haut débit.

## Prises en charge

Dans l'enfance, la prise en charge est celle du **polyhandicap** et de ses complications. Les comorbidités neurologiques sont nombreuses.

L'**épilepsie** est fréquente, puisque plus de 90% des filles Rett font au moins une crise dans leur vie mais la prévalence de l'épilepsie pharmacorésistante varie entre 16 et 45% des cas selon les séries. De plus, le diagnostic d'épilepsie est difficile à porter en raison des anomalies quasi constante de l'EEG et la plus forte

prévalence de phénomènes paroxystiques non épileptiques. Compte tenu de ces difficultés diagnostiques, il est indispensable d'avoir une évaluation experte de l'épilepsie, et il est parfois nécessaire de réaliser des enregistrements EEG video prolongés afin d'utiliser de façon raisonnée les traitements anti-épileptiques.

Les **stéréotypies manuelles et les mouvements anormaux** font partie de la maladie. Ils sont polymorphes et évoluent avec l'âge avec des phénomènes hyperkinétiques chez les enfants plus jeunes, et des phénomènes bradykinétiques chez les plus âgées, qui justifient une expertise par des équipes de neurologie pédiatrique averties de cette pathologie.

La prise en charge des **troubles alimentaires** à l'origine d'une dénutrition, des troubles de l'oralité, du reflux gastro-oesophagien et de la constipation nécessite un avis spécialisé en gastro-entérologie pédiatrique.

La prise en charge de **la fragilité osseuse** repose sur un régime riche en calcium, une supplémentation en vitamine D, et parfois des bisphosphonates par voie intraveineuse, et nécessite un suivi spécialisé en endocrinologie ou rhumatologie pédiatrique.

La prise en charge de **complications orthopédiques** repose sur des appareillages précoces (orthèses et appareillages) et un suivi par des équipes de médecine physique et réadaptation et d'orthopédie, averties de cette pathologie.

La prise en charge de la **dysautonomie** dans le syndrome de Rett englobe la prise en charge des troubles ventilatoires, du sommeil et des troubles du rythme cardiaque. Aujourd'hui il n'y a aucun traitement curatif aux troubles ventilatoires du syndrome de Rett. En revanche, il est indispensable de prévenir des troubles de la déglutition et des épisodes infectieux éventuels. Parfois une prise en charge adaptée des périodes d'encombrement par de la kinésithérapie respiratoire intensive aidée dans certains cas par des appareils d'aide à la toux (Cough Assist®) ou de désencombrement (Percussionnaire®) est nécessaire. Cette prise en charge peut nécessiter un suivi spécialisé par un pneumologue pédiatre.

Les **troubles du sommeil** sont fréquents (plus de 80% des patientes), associés ou non à des troubles ventilatoires, et invalidants et leur prévalence diminue avec l'âge. La prévalence plus élevée d'allongement du QTcorrige et de tachy-arythmie justifie un dépistage systématique.

Un dépistage des troubles sensoriels auditifs et visuels est nécessaire, ainsi qu'un suivi ophtalmologique et dentaire régulier auprès de professionnels formés à l'examen des personnes polyhandicapées.

La prise en charge éducative et rééducative des enfants doit se faire dans un cadre multidisciplinaire associant pédiatres, kinésithérapeute, psychomotricien, éducateur spécialisé, ergothérapeute, orthophoniste et orthoptiste.

Une évaluation globale est indispensable pour orienter la prise en charge individuelle des troubles moteurs et orthopédiques, ainsi que des troubles de la communication et de l'anxiété qui sont constants.

## Surveillance

Évaluation médicale annuelle par une équipe pluridisciplinaire : examen neuro-moteur, dépistage des complications orthopédiques (scoliose, cyphose, luxation de hanche, équin), surveillance de la croissance (poids, taille, puberté), dépistage et anticipation des complications respiratoires (pneumopathies de déglutition, encombrements respiratoires), évaluation des troubles digestifs (reflux gastro-oesophagien, troubles de l'oralité et/ou de déglutition avec dépistage de fausses-routes, constipation, et si nécessaire suivi de la gastrostomie), examen bucco-dentaire. A partir de l'âge de 6 ans, une évaluation de la fragilité osseuse (ostéodensitométrie et bilans du métabolisme osseux et nutritionnel) est recommandée tous les 2 ans. Un bilan ophtalmologique est également recommandé à partir de 6 ans, ou plus tôt en cas de signes d'appel (strabisme en particulier).

La transition vers l'âge adulte doit être anticipée pour les jeunes à partir de l'âge de 13 ans.

**Chez l'adulte**, le traitement multidisciplinaire du **syndrome de Rett** doit se poursuivre en tenant compte des complications suivantes : la perte de la marche possible, la prévalence plus élevée de l'épilepsie et de l'apparition de signes parkinsoniens.

Les troubles de l'humeur (dépression) et du sommeil restent fréquents à l'âge adulte et peuvent justifier d'une prise en charge par une équipe habituée à la prise en charge des troubles du comportement dans le polyhandicap.

Les suivis gastro-entérologique et pneumologique doivent être poursuivis en raison de l'importance de la constipation, des troubles de l'oralité et de la déglutition et des troubles respiratoires (pneumopathies de déglutition).

Le suivi gynécologique doit être systématique.

La recherche d'une structure adaptée et la mise en place d'une mesure de protection juridique doivent aussi être anticipées avec les professionnels et la famille.

## Rôles du médecin généraliste

- Orienter l'enfant vers un service de neurologie pédiatrique ou de génétique pour confirmer le diagnostic.
- Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités du syndrome de Rett selon les recommandations du PNDS.
- Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.
- Assurer le suivi habituellement recommandé chez tous les patients (enfants ou adultes) : vérification et mise à jour des vaccinations, dépistages systématiques chez toute patiente (cancers du colon, de l'utérus, du sein ...).

## Informations complémentaires

- Orphanet (<http://www.orpha.net>) ou genereviews –MECP2 related disorders-  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1497>)
- Association nationale de patients : [www.afsr.fr](http://www.afsr.fr)

# Guide

## 1 Introduction

Le syndrome de Rett est une maladie neuro-développementale particulière, touchant essentiellement les filles, caractérisée dans sa forme typique, par une décélération globale du développement psychomoteur, suivie d'une perte des acquisitions cognitives et motrices, survenant après une période de développement normal. Il constitue la principale cause de déficience intellectuelle chez la fille, après la trisomie 21, avec une prévalence variable de 1/10 000 à 1/22 000 naissances féminines dans les différentes régions du monde.

Le syndrome de Rett est causé, dans plus de 95% des cas typiques, par des mutations dans le gène *MECP2* (Methyl CpG Binding Protein 2) localisé en Xq28.

Le syndrome de Rett est un « **diagnostic clinique** » qui repose sur l'association de caractéristiques cliniques co-existant chez une même patiente, sur une séquence d'évolution particulière et sur l'exclusion de certains diagnostics différentiels.

Ces caractéristiques ont permis de définir des formes typiques ou classiques ( $\frac{3}{4}$  de cas) et des formes atypiques ou variantes ( $\frac{1}{4}$  des cas).

L'un des critères essentiels du syndrome de Rett classique est la perte documentée, habituellement entre 1 et 2 ans, d'acquis psycho-moteurs, tels que l'utilisation des mains, le babillage et les capacités de communication, y compris parfois l'interaction visuelle. Cette période de régression qui peut durer quelques semaines à quelques mois, est suivie d'une période de « réveil », où l'on assiste à une récupération relative des capacités de communication visuelle, sans récupération franche des fonctions motrices.

### **Les critères nécessaires pour le diagnostic du syndrome de Rett (Tableau 1)**

- Une période de régression suivie d'une phase de récupération ou stabilisation.
- Tous les critères majeurs (cf ci-dessous) et éliminer tous les critères d'exclusion.

### **Les critères nécessaires pour le diagnostic du syndrome de Rett atypique ou variant (Tableau 2)**

- Une période de régression suivie par une phase de récupération ou de stabilisation.
- Au minimum 2 des 4 critères majeurs.
- Au minimum 5 des 11 critères accessoires.

### **Les 4 critères majeurs**

- La perte partielle ou complète de l'utilisation volontaire des mains.
- La perte partielle ou complète du langage oral.
- Les troubles de la marche : instabilité ou absence de marche.
- Les stéréotypies manuelles caractéristiques (pression, torsion, applaudissement, mains dans la bouche, frottement, lavage des mains).

### **Les critères accessoires**

- Un dysfonctionnement respiratoire avec des épisodes d'apnées pendant la veille, de blockpnée et d'expulsion forcée d'air.
- Un bruxisme pendant la veille.
- Des troubles du sommeil.
- Des troubles du tonus.
- Des troubles vasomoteurs.
- Une scoliose/cyphose.
- Un retard de croissance.
- Des mains et pieds petits, hypotrophiques.
- Des rires et pleurs immotivés.
- Une diminution de la sensibilité à la douleur.
- Une communication par le regard –pointage visuel.

### **Les critères d'exclusion**

- Des lésions cérébrales d'origine périnatale ou postnatale, troubles métaboliques ou maladie neurologique progressive.
- Un développement psychomoteur anormal pendant les 6 premiers mois de la vie.

## 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de syndrome de Rett.

Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné auprès de la Caisse d'assurance maladie à partir des 16 ans du patient) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le parent/tuteur du patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de syndrome de Rett. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Ce présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Ce travail répond aux questions :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic de syndrome de Rett typique et atypique ?
- Quelles sont les différentes pathologies et comorbidités pouvant être présentes chez ces patients ?
- Quelles comorbidités/ complications peuvent apparaître au cours de la vie de la personne ?
- Comment identifier et prévenir si possible les comorbidités/ complications qui se posent chez les patients ?
- Quels parcours de soins proposer pour la surveillance, la prévention et le traitement de ces comorbidités/complications?
- Quelles sont les modalités d'information sur la maladie et sa prise en charge, notamment le rôle du conseil génétique ?

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de l'espace maladies rares de l'hôpital universitaire Necker-Enfants malades, Paris :

<http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/>

## 3 Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1 Objectifs

- Détecter la maladie le plus tôt possible.
- Confirmer le diagnostic et expliquer l'importance de connaître l'anomalie génétique précise .
- Assurer un bilan initial, identifier les comorbidités et apprécier la sévérité.
- Préciser la prise en charge thérapeutique : médicale, paramédicale, et médico-sociale
- Évaluer l'environnement familial.
- Mettre en place un accompagnement parental.
- Demander l'exonération du ticket modérateur et informer sur les droits aux prestations et les aides apportées par la MDPH.

### 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic de la maladie relève du médecin spécialiste (neuropédiatre et généticien).

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire et font intervenir :

#### 3.2.1 Pour les enfants

- des médecins de plusieurs disciplines pédiatriques : pédiatre généraliste, neuropédiatre, endocrinologue pédiatre, gastro-entérologue pédiatre, médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR), chirurgien orthopédiste pédiatrique, pédopsychiatre ;
- un généticien clinicien ;
- des médecins impliqués plus ponctuellement : pneumo-pédiatre ou pédiatre ayant une expertise dans le sommeil de l'enfant, oto-rhino-laryngologiste, ophtalmologiste, réanimateur pédiatre, algologue ;
- d'autres professionnels et paramédicaux : kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien, ergothérapeute, orthophoniste, diététicien, stomathérapeute, dentiste, orthoptiste, assistant social, éducateur spécialisé.

#### 3.2.2 Pour l'adulte

- médecins impliqués dans la majorité des cas : neurologue, généticien, médecin généraliste, endocrinologue, nutritionniste, gynécologue, psychiatre, orthopédiste, médecin ayant une orientation en troubles du sommeil ;
- médecins impliqués plus ponctuellement selon les besoins, pneumologue, oto-rhino-laryngologiste, réanimateur, algologue ;
- autres professionnels et paramédicaux : kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien, ergothérapeute, orthophoniste, diététicien, stomathérapeute, dentiste, orthoptiste, assistant social, éducateur spécialisé.

Ces professionnels travaillent conjointement avec le médecin généraliste, le pédiatre et/ou le généticien pour une prise en charge globale du patient.

### 3.3 Circonstances de découverte - Suspicion du diagnostic

Le diagnostic est porté en moyenne à 2,7 ans (intervalle 2,0-4,1) dans le syndrome de Rett classique et 3,8 ans (intervalle 2,3-6,9) dans les formes atypiques.

Plus le diagnostic est porté précocement, plus rapidement peuvent être introduites les thérapies et prises en charge adaptées permettant de réduire les comorbidités et les complications du polyhandicap (déformations orthopédiques, dénutrition, troubles respiratoires et fragilité osseuse).

Cela a pour conséquence, non seulement d'améliorer la qualité de vie des patients, mais aussi de diminuer les difficultés rencontrées par les familles et les soignants en mettant en place un accompagnement de l'enfant et de son entourage.

Il existe une grande variabilité clinique tout au long de la vie du patient. L'évolution du phénotype de la petite enfance à l'âge adulte signifie que les caractéristiques cliniques faisant suspecter le diagnostic évoluent avec l'âge.

#### 3.3.1 Pour le syndrome de Rett typique ou classique

##### Dans l'enfance entre 2 et 4 ans, chez une fille

- Un retard du développement (hypotonie, retard postural, retard d'acquisition de la marche, retard du langage) ;
- La notion de l'acquisition puis de la perte de l'utilisation des mains et du babillage ;
- Des stéréotypies manuelles ;
- Des traits autistiques avec une perte du contact puis l'apparition après 3 ans d'un pointage oculaire.

C'est l'association de ces signes, souvent associés à une décélération de la croissance du périmètre crânien, à un retard de croissance et/ou des difficultés alimentaires, qui évoquent le diagnostic.

Quand le diagnostic n'est pas fait dans la petite enfance, l'apparition d'un pointage oculaire contrastant avec l'absence de langage, l'apparition de troubles ventilatoires (apnées lors des phases d'éveil, blockpnée, expulsion forcée d'air), d'un retard de croissance avec des mains et pieds hypotrophiques, d'une cyphose et/ou d'une scoliose sont des éléments supplémentaires d'orientation à partir de l'âge de 4-6 ans.

Chez l'adolescente ou l'adulte, il est évoqué devant un tableau de polyhandicap chez la fille. L'association d'une petite taille, de stéréotypies manuelles, de troubles ventilatoires, d'une rigidité parkinsonnienne associée à des troubles trophiques comportant une altération précoce de la peau et des ongles font évoquer le diagnostic.

L'un des signes particuliers chez l'adulte est la dégradation de l'humeur, en particulier après 25 ans, avec une diminution de l'intérêt pour l'entourage, contrairement à l'enfant plus jeune.

#### 3.3.2 Pour le syndrome de Rett atypique dans sa forme avec épilepsie précoce

##### **Chez une petite fille (et plus rarement le garçon)**

- Une épilepsie précoce se manifestant par des orages de crises cloniques ou toniques avant 5 mois ;
- L'évolution avant 1 an vers des spasmes infantiles (syndrome de West) ;
- Une épilepsie myoclonique pharmacorésistante ;
- Un retard du développement sévère ;
- Des stéréotypies manuelles.

#### 3.3.3 Pour le syndrome de Rett atypique dans sa forme congénitale

##### **Chez la fille ou le garçon**

- Un retard du développement sévère ;

- Une microcéphalie congénitale ou post natale précoce à partir de 4 mois ;
- Des mouvements anormaux à type de dyskinésie, dystonie mobile généralisée ;
- Des dyskinésies bucco-linguales.

### 3.3.4 Pour le syndrome de Rett atypique dans sa forme avec préservation du langage

#### Chez la fille

Le diagnostic est parfois posé devant un bilan de troubles autistiques chez la fille de 4 ans (régression du contact, stéréotypies, absence de langage).

Dans ces formes, il persiste quelques mots ou phrases écholaliques. La préservation de l'utilisation des mains est possible. Les stéréotypies sont fréquentes. L'atteinte motrice (de la marche) est souvent mineure.

Les autres signes classiques du syndrome de Rett (microcéphalie, retard de croissance, scoliose, syndrome dysautonomique, épilepsie) sont absents.

D'autres formes de syndromes de Rett encore appelées « syndromes de Rett-like, peuvent être diagnostiquées devant l'association :

- d'un retard du développement avec ou sans régression psychomotrice ;
- d'une décélération de la croissance du périmètre crânien ;
- de stéréotypies manuelles ;
- d'un pointage visuel.

## 3.4 Confirmation du diagnostic - Diagnostic différentiel

La confirmation du diagnostic repose sur des critères cliniques selon un consensus international de 2002, révisés en 2010 (Tableau 1).

Pour le syndrome de Rett typique, la présence de 4 critères obligatoires associés à la notion de régression est nécessaire pour le diagnostic clinique. Cela traduit au mieux l'histoire classique du Rett typique caractérisée par une phase de régression de l'utilisation des mains et du langage, suivie de l'apparition de troubles de l'équilibre et de stéréotypies manuelles.

Après la période de régression, s'en suit une phase de stabilisation et parfois d'amélioration de certains acquis, en particulier la communication visuelle.

A noter que la décélération de la croissance du périmètre crânien a disparu des critères obligatoires car elle n'est pas systématiquement observée chez les filles Rett typiques. Toutefois, comme il s'agit d'un signe d'appel classiquement décrit et qu'il est un signe distinctif d'autres encéphalopathies, ce critère a été noté comme un signe additionnel aux critères obligatoires, qui doit faire suspecter le diagnostic.

**Aucun critère accessoire n'est obligatoire pour le diagnostic.** Les critères accessoires ont pour but de lister les éléments qui suggèrent le diagnostic comme la décélération de la croissance du périmètre crânien, les anomalies ventilatoires, le pointage oculaire utilisé pour la communication.

Pour le syndrome de Rett atypique, les critères diagnostiques sont régulièrement l'objet de discussion (Tableau 1). Le consensus de 2010 a proposé 4 critères importants ayant en commun la notion de régression, suivie d'une stabilisation ou d'une récupération : absence ou réduction de l'utilisation des mains, réduction ou perte du babillage, réduction ou perte de la communication et le profil évolutif du syndrome de Rett comportant une phase de régression suivie d'une récupération de certains acquis. Cela permet de distinguer les syndromes de Rett des encéphalopathies progressives.

Parmi ces syndromes de Rett atypiques, certains variants ont été identifiés. Les 3 principaux sont :

- le variant avec préservation du langage ;

- le variant avec épilepsie précoce ;
- le variant congénital (Tableau 2).

### 3.4.1 Syndrome de Rett typique

Le diagnostic clinique conduit à l'analyse génétique du gène *MECP2* à la recherche d'une variation de séquence pathogène qui confirme le diagnostic.

Différentes stratégies diagnostiques sont aujourd'hui proposées :

- séquençage ciblé par la méthode de Sanger associé à la recherche de grands réarrangements par MLPA par exemple ;
- séquençage à haut débit d'un panel de gènes ou de l'exome.

Du fait de la grande homogénéité clinique du syndrome de Rett classique, la question du diagnostic différentiel se pose peu. Lorsque le diagnostic est évoqué, la mise en évidence dans le gène *MECP2* d'une mutation ponctuelle ou d'un grand réarrangement (délétion/duplication d'une partie du gène) confirme le diagnostic.

### 3.4.2 Syndrome de Rett atypique

Le diagnostic clinique conduit à l'analyse génétique. Les 3 principales formes atypiques ont des marqueurs moléculaires.

- Il s'agit de mutations dans le gène *MECP2* dans les formes avec préservation du langage.
- Les syndromes de Rett avec épilepsie précoce sont principalement associés à des mutations dans le gène *CDKL5*.
- Des mutations dans le gène *FOXP1* sont fréquemment mises en évidence chez les enfants présentant une forme congénitale de syndrome de Rett.

Toutefois, force est de constater qu'à ce jour, une large proportion de ces formes de Rett atypiques demeure sans cause moléculaire identifiée.

### 3.4.3 Diagnostics différentiels

Même si les phénotypes des syndromes de Rett sont bien caractérisés, leur variabilité dans les formes atypiques en particulier, rend parfois le diagnostic difficile. Plusieurs syndromes ont des caractéristiques communes avec le syndrome de Rett. Cependant des caractéristiques spécifiques permettent le plus souvent de les différencier. Ces syndromes sont les suivants :

#### 3.4.3.1 Pour le Rett typique

- Le syndrome d'Angelman est caractérisé par un déficit intellectuel sévère, une absence de langage, des rires immotivés, des stéréotypies avec battements des mains, une microcéphalie, une ataxie. Il touche les garçons et les filles. L'analyse génétique permet le diagnostic différentiel.
- Le syndrome de Pitt Hopkins est également caractérisé par un déficit intellectuel sévère, une absence de langage, des rires immotivés, des troubles ventilatoires pendant la veille, une microcéphalie, une ataxie. La préhension volontaire est souvent conservée. Les traits du visage sont reconnaissables par une macrostomie avec des dents écartées et un palais large et peu profond, des lèvres épaisses, des yeux enfoncés, un nez aux narines évasées et des oreilles à l'hélix épais. L'analyse génétique permet le diagnostic différentiel par la mise en évidence de mutations hétérozygotes *de novo* du gène *TCF4* (18q21).
- Les troubles du spectre autistique (ou autismes syndromiques) avec régression transitoire, dont les causes génétiques ne sont pas toujours identifiées.

### 3.4.3.2 Pour le Rett atypique dans sa forme congénitale

- Encéphalopathie avec mouvements anormaux, hyperkinétiques surtout chorée diffuse, athétose distale, dyskinésies et dystonies orolinguales/faciales ;
- Encéphalopathie avec microcéphalie congénitale, d'origine génétique (Microcéphalies à Gyration Simplifiée) ;
- Encéphalopathies liées à des mutations *STXBP1* ou autres gènes d'encéphalopathies épileptiques précoces ;
- Encéphalopathies en lien avec une anomalie du métabolisme des neurotransmetteurs.

### 3.4.3.3 Pour le Rett atypique dans sa forme avec épilepsie précoce

Encéphalopathies épileptiques précoces de toute origine génétique

- Monogéniques (*STXBP1*, en particulier) ;
- Malformations cérébrales (lissencéphalie en particulier) ;
- Métaboliques (épilepsies sensibles aux vitamines B6, acide folinique).

## 3.5 Évaluation de la sévérité - Extension de la maladie - Recherche de comorbidités - Évaluation du pronostic

Le syndrome de Rett affecte la santé et la qualité de vie à tous les âges de la vie du patient en raison de ses nombreuses manifestations et comorbidités. Lors de la découverte du syndrome de Rett chez un patient, il importe de faire une évaluation et un bilan des anomalies observées que l'on peut regrouper sur le plan clinique en différents domaines.

### 3.5.1 Le handicap intellectuel sévère et le polyhandicap

Les patients atteints du syndrome de Rett présentent un trouble du développement cognitif sévère à profond, et souvent un polyhandicap qui associe une déficience motrice à une déficience intellectuelle avec restriction des capacités d'expression.

Selon la définition (circulaire n°89-19 du 30 octobre 1989), le polyhandicap est un « *handicap grave à expressions multiples associant toujours une déficience motrice et une déficience intellectuelle sévère ou profonde, entraînant une restriction extrême de l'autonomie et des possibilités de perception, d'expression et de relation* ».

La situation complexe de la personne porteuse d'un polyhandicap nécessite une prise en charge multidisciplinaire adaptée pour les troubles somatiques essentiels (lutte contre les carences nutritionnelles et prévention de la fragilité osseuse, prévention et traitement des problèmes respiratoires, mobilisation et installations adaptées des enfants non marchants, prise en charge de troubles respiratoires et non respiratoires du sommeil, du comportement et de la douleur, prise en charge des déformations orthopédiques).

Cette prise en charge commence par une anticipation des situations d'urgence et de décompensation (crises épileptiques graves ou inhabituellement prolongées, fièvres ou maladies infectieuses brutales avec sepsis sévère, épisodes douloureux, états de choc, états d'agitation ou d'agressivité).

La coordination d'une prise en charge rééducative visant à maintenir ou développer les capacités motrices et favoriser l'interaction et la communication même non verbale est importante.

Ce projet s'inscrit dans la durée avec une attention très particulière à la période de l'adolescence pendant laquelle des besoins de santé nouveaux apparaissent tels que des complications orthopédiques graves (luxation de hanche, scoliose) ou des régressions fonctionnelles parfois inéluctables (perte de la marche ou de la station debout ou de la préhension manuelle).

### 3.5.1.1 La motricité globale dans le syndrome de Rett

Les principales acquisitions des patients Rett sur le plan de la motricité globale sont la station assise seule (80%), le rampé (69%), la mise en position debout avec aide (62%). La proportion de filles Rett marchantes est diversement évaluée selon les séries, puisque certaines incluent dans la « capacité à marcher » le fait de marcher seul ou avec une assistance minimale : dans la majorité des séries (de 43% à 51.8%), plus de la moitié des filles Rett sont dites marchantes ; seule une série rapporte 61% de patientes Rett marchantes soit indépendamment (18%) soit avec une assistance minimale (61%).

#### Les échelles d'évaluation

Un moyen simple de les évaluer est d'utiliser l'échelle des 15-items de motricité globale (**Rett Syndrome Gross Motor Scale**) divisée en 3 sous-échelles en relation avec la station assise, la marche, et d'autres capacités motrices plus évoluées (« challenge ».) (Tableau 3).

D'autres échelles sont proposées telles que le **score sévérité clinique du syndrome de Rett (CSS)** (Tableau 4). Ce score permet d'évaluer le score de 13 domaines (âge à la régression, âge du début des stéréotypies, degré de décélération de la croissance du périmètre crânien, statut de croissance (BMI), station assise, capacité à marcher, utilisation des mains, scoliose, capacité à vocaliser/verbaliser, contact visuel, respiration périodique, température des mains et des pieds, et la présence de crises).

Un autre score a été développé permettant d'adapter l'échelle d'impression clinique globale (CGI) avec les items de l'échelle de sévérité clinique du syndrome de Rett (CSS) (Tableau 5).

L'âge au moment de l'évaluation est déterminant. En effet, les scores de motricité globale pour la station assise, debout et la marche diminuent après 19 ans, probablement en lien avec la progression de la scoliose et l'apparition d'une bradykinésie.

Enfin, l'**échelle d'évaluation Motrice-Comportementale** a été développée avec un objectif d'exhaustivité (Tableau 6). Cette échelle comporte de multiples items permettant d'évaluer la motricité globale/fine, le langage, la communication et les interactions sociales. Toutefois, cette échelle est très longue à faire passer pour les personnes et les professionnels et n'a jamais été systématiquement validée.

### 3.5.1.2 L'utilisation des mains

Sur le plan de l'utilisation des mains, près des 3/4 des filles et femmes Rett peuvent toucher et agripper un objet, se gratter, garder un objet ou le lâcher volontairement. En revanche, 25% peuvent manger avec leurs doigts, 19% peuvent tenir un biberon ou une tasse, et moins de 10% peuvent tenir une fourchette ou une cuillère ou transférer des petits objets d'une main à l'autre. Il y a une discrète tendance à l'amélioration de l'utilisation des mains entre le groupe des enfants de moins de 5 ans et le groupe des plus grandes (respectivement 5-9 ans et 10-19 ans), suivi d'un discret déclin après 19 ans pour le score composite de l'utilisation des mains (score de 0 à 7 incluant le fait de toucher, d'agripper, de maintenir l'objet dans la main, de le lâcher volontairement, de le manipuler et d'orienter la préhension et la manipulation avec le regard).

La majorité des jeunes ont une alimentation orale, avec assistance. 28% des adultes ont une alimentation par gastrostomie, soit exclusive, soit complétée par une alimentation orale. Une minorité mange seule.

### 3.5.1.3 L'évolution motrice à l'âge adulte

Au delà de 30 ans, plus de la moitié des patientes marchent soit indépendamment (18%) ou avec assistance (43%). Cette proportion est similaire à l'étude italienne (130 filles), et néerlandaise (53 adultes, âge moyen 31.4 ans). Seules 15% ne marchent pas du tout. La majorité (85%) tient assis sans aide, mais la majorité n'a pas acquis les transferts de la position assise à debout (66%). Concernant l'utilisation des mains, 40% n'ont aucune préhension volontaire, et 48% sont capables d'agripper un objet d'intérêt. Une minorité (8%) peut prendre et transférer les objets d'une main à l'autre.

### 3.5.2 La communication verbale et non verbale

Les jeunes Rett communiquent avec des vocalisations pré-linguistiques, un contact visuel, des sourires-réponses et des gestes pour exprimer leurs besoins et leurs envies.

La majorité (82.8%) est capable de faire des choix avec le regard. Un peu moins de la moitié utilisent une modalité pour communiquer leur choix (le seul regard), 52.8% utilisent 2 modalités (le regard accompagné d'un mouvement du corps ou d'une vocalisation). Pour celles qui ont fait un choix, le temps du choix est inférieur à 8 secondes dans plus de la moitié des cas, et cette durée ne change pas avec l'âge. Cette communication est largement influencée par le partenaire de communication, en combinant langage et gestuelle, et les capacités motrices de la fille Rett.

Les filles Rett ont une capacité de reconnaissance des visages avec des scores pour les nouveaux visages supérieurs au hasard. Elles ont un profil de reconnaissance des expressions faciales des émotions simples (heureux, triste, et apeuré) atypique. Les études en eye-tracking montrent que leur profil d'analyse est atypique puisqu'elles fixent de façon moins intense et moins prolongée l'ensemble des éléments de la face (48% *versus* 72% chez les contrôles), particulièrement la bouche.

Comme pour toute personne atteinte de trouble cognitif sévère, le défi pour les aidants familiaux et les professionnels est de développer des outils de communication augmentée, exploitant les compétences préservées (regard, expression du visage, gestes simples), et partir du postulat que la personne a une vie psychique plus élaborée que celle que l'on peut percevoir.

Le maintien de stimulations de communication en famille, ou en institution par les aidants ou par les professionnels de rééducation aide à la qualité de l'intégration et de la participation des jeunes aux activités de vie quotidienne.

### 3.5.3 Les comorbidités neurologiques du syndrome de Rett

#### 3.5.3.1 Les phénomènes paroxystiques épileptiques et non épileptiques

L'épilepsie est un des signes majeurs du syndrome de Rett puisqu'elle affecte entre 70 et 90% des filles Rett et est à l'origine d'une altération considérable de la qualité de vie.

Les crises débutent le plus souvent après la régression, habituellement après 3 ans et rarement après 20 ans. L'âge médian du début des crises est de 4.7 ans. Les filles atteintes du syndrome de Rett peuvent présenter tous types de crises épileptiques, mais également des phénomènes paroxystiques non épileptiques.

On distingue trois profils évolutifs (i) l'épilepsie avec des crises répondant au traitement (55 à 70%) ; (ii) l'épilepsie active allant de l'évolution rémittente avec des crises fréquentes (16 à 45% selon les séries) ; (iii) l'absence de crise (10 à 18%). Les crises quotidiennes sont rares.

La prise en charge de ces crises est complexe car la nature épileptique ou non épileptique est souvent incertaine et les deux types de phénomènes coexistent habituellement chez une même personne.

La complexité de la distinction entre épilepsie et non-épilepsie est liée au fait que ces phénomènes surviennent chez des patientes, dont l'EEG intercritique est anormal. L'EEG dans le syndrome de Rett suit le profil évolutif de la maladie et est caractérisé par un ralentissement du rythme de fond avec un rythme lent (théta) dans les régions fronto-centrales et la perte de figures physiologiques puis l'apparition de décharges de pointes ondes focales, multifocales, et généralisées, qui s'activent classiquement au cours du sommeil.

Les jeunes peuvent présenter des crises partielles et des crises généralisées. Elles présentent un ou plusieurs types de crises différents et souvent combinés. La combinaison la plus fréquente est l'association de crises partielles et généralisées avec des crises partielles complexes, toniques et tonico-cloniques (80%).

Les crises partielles, parmi lesquelles les formes partielles avec généralisation secondaire, sont les plus fréquentes (94%). Il s'agit le plus souvent de crises débutant dans les régions centrales et occipitales, cloniques focales, avec déviation des yeux, de la tête, et parfois avec des apnées. Les crises généralisées

(56%) sont souvent des absences/ruptures de contact associées à une diffusion des décharges de rythmes rapides dans les régions frontales.

Distinguer la nature épileptique ou non épileptique de ces phénomènes est complexe, surtout en cas de prise de posture tonique, et nécessite souvent une vidéo EEG (électroencéphalogramme) accompagnée d'un EMG (électromyogramme) et d'une solide expérience dans le syndrome de Rett et dans l'épilepsie.

Ainsi dans près de 40% des cas, l'histoire clinique de crises n'est pas confirmée par la vidéo EEG : les principales crises non épileptiques sont des épisodes moteurs, tels que des tremblements, des secousses, des chutes, des rotations de la tête, des épisodes de pseudo-absences, parfois accompagnés de rires immotivés, de dilatation pupillaire, ou encore des accès de dysrythmie respiratoire apnée / hyperventilation. En l'absence d'EEG-Vidéo contemporain, ces phénomènes conduisent à la surestimation de la fréquence de l'épilepsie et souvent à une médication antiépileptique excessive.

La sévérité de l'épilepsie semble diminuer au-delà de l'âge de 20 ans où la fréquence des crises généralisées diminue, alors que la fréquence des crises partielles augmente. Ces crises restent polymorphes.

D'autre part, l'épilepsie de l'adulte atteinte du syndrome de Rett est plus sensible aux antiépileptiques que celle de l'enfant. Il est nécessaire d'organiser la transition enfant adulte dans le suivi de l'épilepsie.

### 3.5.3.2 Les stéréotypies et mouvements anormaux

**Les stéréotypies manuelles** sont un des signes spécifiques du syndrome de Rett. Elles apparaissent en moyenne vers 25 mois, le plus souvent en même temps ou juste après la perte de l'utilisation des mains.

Elles sont polymorphes et possèdent des caractéristiques spécifiques du syndrome de Rett. Elles sont le plus souvent bi-manuelles, sur la ligne médiane à type de frottement ou de lavage des deux mains. Les stéréotypies avec les mains séparées sont plus rares avec des mouvements différents pour chacune des mains, comme le fait de se tirer les cheveux avec une main et se taper le torse avec l'autre, se mettre la main dans la bouche, se tortiller les doigts ou faire des mouvements de castagnette. Par ailleurs, certaines stéréotypies sont associées à une certaine forme d'auto-agressivité, notamment lorsque les fillettes mettent leurs mains à la bouche avec des morsures fréquentes.

Une des caractéristiques des stéréotypies chez les filles atteintes du syndrome de Rett par rapport aux enfants autistes est qu'elles ne regardent pas leurs mains quand elles font leurs stéréotypies, probablement en raison de leurs difficultés de coordination oculo-manuelle.

**Le bruxisme** constitue la seconde forme de stéréotypies fréquentes dans le syndrome de Rett avec près de 82% des patientes. Le bruxisme disparaît pendant le sommeil et induit des lésions dentaires parfois invalidantes.

D'autres stéréotypies sont rencontrées plus rarement dans le syndrome de Rett, telles que les rotations de la tête, de rétropulsion cervicale, d'accès de révulsion oculaire, de grimaces, de balancement du tronc, de torsion des pieds, torsion de la langue..

Plus de 95% des filles atteintes du syndrome de Rett ont plus d'une seule stéréotypie ; parmi celles-ci un tiers ont 5 ou plus stéréotypies. Les associations les plus fréquentes sont les stéréotypies de lavage et bruxisme (près de 70%), et les stéréotypies de lavage et les mains dans la bouche (45%). Certaines associations sont très complexes et peuvent donner lieu à ce que l'on pourrait qualifier de « danse stéréotypique ».

Une des caractéristiques des stéréotypies manuelles dans le syndrome de Rett est qu'elles diminuent avec l'âge, en particulier après 10 ans, d'abord en étant moins complexes et surtout avec l'évolution vers l'hypokinésie et la rigidité extrapyramidale de la patiente adulte.

À partir de l'adolescence, **l'hypomimie, la bradykinésie et la rigidité** deviennent fréquents. Cette rigidité s'installe plus rapidement avant 10 ans chez les patientes n'ayant jamais acquis la marche autonome.

Avec la progression de la maladie, la démarche devient plus rigide, avec un élargissement du polygone de sustentation, une diminution du ballant des bras et une hyperextension des jambes. Elles peuvent présenter un « freezing » à l'initiation du mouvement.

Les myoclonies touchent environ un tiers des patientes et sont localisées au niveau de la tête et du tronc, et plus rarement à la partie distale des membres. La sévérité du myoclonus n'est pas liée aux autres symptômes, ni à l'âge.

### **3.5.4 Les troubles dysautonomiques – Troubles de la commande respiratoire – Troubles du sommeil - Allongement du QT**

#### **3.5.4.1 Troubles de la commande respiratoire**

Les troubles de la commande respiratoire sont l'un des signes caractéristiques du syndrome de Rett et sont particulièrement invalidants. 65-93% des patientes présentent des accès d'hyperventilation qui alternent avec des périodes de respiration irrégulière ou d'hypoventilation. Ils sont plus prévalents entre 10 et 18 ans.

Toutefois, les troubles ventilatoires sont variables et un large catalogue de manifestations ont été décrites. Elles sont classées par de nombreux auteurs en accès de respirations forcées, de respiration profonde, d'hyperventilation rapide et superficielle, d'hypoventilation, d'apnées centrales et obstructives, respirations apneustiques, manœuvres de Valsalva (inspiration, blocage de la respiration puis expiration forcée par la bouche), respiration de Biot (profil respiratoire anormal caractérisé par une série d'inspirations rapides, superficielles, suivies par des périodes régulières ou irrégulières d'apnées) respiration périodique alternant apnées/respiration forcée. Ces troubles du rythme respiratoire sont plus prononcés pendant la veille mais une respiration irrégulière existe également pendant le sommeil.

Les respirations forcées et apneustiques sont plus fréquentes parmi les 5-10 ans et la respiration de type Valsalva chez les plus de 18 ans. Le pattern de respiration inadéquate (de type Biot) est entre 10 et 18 ans souvent associé à des pseudo-absences non épileptiques, parfois accompagnées de postures dystoniques, de mouvements anormaux.

De plus, la plupart de ces troubles du rythme respiratoire sont associés à une dysrégulation du couplage cardio-respiratoire.

#### **3.5.4.2 Les troubles du sommeil**

Les troubles du sommeil touchent plus de 80% des patientes atteintes du syndrome de Rett avec une prévalence qui diminue avec l'âge. Les épisodes de rires et de pleurs nocturnes sont assez spécifiques de la maladie avec une prévalence respective de 77% et 49% chez les moins de 7 ans. Les autres particularités du sommeil sont des troubles de l'endormissement, des bruxismes nocturnes (50%) et des perturbations liées aux crises épileptiques. Les cris nocturnes sont rapportés dans 28% des cas. La prévalence des rires nocturnes diminue avec l'âge, et la prévalence des accès de somnolence diurne augmente avec l'âge. L'inversion du rythme veille/sommeil, avec des réveils matinaux difficiles ou des endormissements diurnes prolongés est rarement rapportée et se retrouve principalement chez les plus âgées.

Les patientes présentent également un risque accru d'apnées centrales ou obstructives, ou d'hypoventilation alvéolaire.

#### **3.5.4.3 L'allongement de l'intervalle QT corrigé**

Un allongement du QTc (QTc >0,45 seconde) a été décrit dans 30 à 40% des cas de syndrome de Rett et est supposé être la possible cause de la mort subite dans le syndrome de Rett. Aucun facteur de risque n'a été retrouvé associé à la présence d'un allongement du QTc.

De ce fait, il est recommandé de réaliser un ECG chez tout patient syndrome de Rett au diagnostic. En cas d'allongement du QTc, il est recommandé de faire un Holter de 24 heures à la recherche de tachyarythmies cardiaques.

En cas d'ECG anormal, il est recommandé d'adresser le patient à un cardiologue et de le contrôler tous les ans. En cas d'ECG normal, il est recommandé de faire un contrôle tous les 3 ans.

De plus, certains médicaments doivent être contre-indiqués tels que cisapride, les antipsychotiques (par exemple, thioridazine) y compris certains antiémétiques (dropéridol, dompéridone...), les antidépresseurs tricycliques, les antiarythmiques (tels que quinidine, sotalol, et amiodarone), et des antibiotiques (tels que érythromycine et kétoconazole). La liste des médicaments contre-indiqués doit dans tous les cas être discutée avec le cardiologue traitant, de façon à adapter la liste à la situation de chaque patient.

#### 3.5.4.4 Les troubles du comportement

Les troubles du comportement et de l'humeur sont très fréquents dans le syndrome de Rett. Ils associent de façon caractéristique, des cris nocturnes et diurnes (39 à 84% cas), des réveils et rires nocturnes (64 à 84% des cas), et des automutilations (28 à 73% des cas).

Les troubles de l'humeur comportent principalement une dépression, une baisse de moral (66 à 77% des cas). Cette dégradation de l'humeur tend à augmenter avec l'âge en particulier après 25 ans.

Le comportement anxieux, avec une frayeur inappropriée (68 à 75%) est également une des caractéristiques du syndrome de Rett.

Bien que le syndrome de Rett ne soit plus classé dans les troubles du spectre autistique, certains traits autistiques (i.e défaut d'interaction sociale) persistent après la phase de régression et n'évoluent pas avec l'âge. Le comportement autistique et les troubles du comportement sont indépendants de la sévérité de la maladie neurologique.

### 3.5.5 Comorbidités digestives et troubles de la croissance

#### 3.5.5.1 Les troubles de l'alimentation et du transit

Les **troubles de l'alimentation** sont très fréquents pendant les premières années de vie. Ils sont le plus souvent d'origine mixte : reflux gastro-œsophagien, incoordination et hypotonie des muscles laryngo-pharyngés.

Plus de la moitié des filles Rett présentent une dysmotricité gastro-intestinale (92%), des difficultés de mastication et de déglutition (81%). Les vomissements, les réveils nocturnes, les manifestations de reflux, les difficultés de mastication et les fausses-routes diminuent avec l'âge.

Les principaux traitements utilisés sont les inhibiteurs de la pompe à protons et les laxatifs dans la moitié des cas, des polyvitamines et des compléments nutritionnels dans la moitié des cas également.

Les troubles de déglutition sont responsables de pneumopathies de déglutition qui peuvent être aggravées par un reflux gastro-œsophagien et par une hypersalivation. Ces troubles sont majorés par les mouvements anormaux (dystonie axiale) et par les anomalies rachidiennes (cyphose/scoliose). Ils surviennent indépendamment et s'ajoutent aux troubles ventilatoires classiquement observés dans le syndrome de Rett. L'adaptation de la prise alimentaire et de l'installation pour le repas doit être régulièrement réévaluée afin de limiter le risque de fausses-routes. Une prise en charge en kinésithérapie respiratoire avec techniques de désencombrement et d'aide à la toux est proposée s'il existe un encombrement bronchique.

Une constipation peut être présente, le plus souvent fonctionnelle. Elle peut être secondaire, due à une dysmotricité digestive à l'origine également de ballonnements, d'éructions et de syndromes subocclusifs.

Malgré la forte prévalence des troubles gastro-intestinaux et nutritionnels dans le syndrome de Rett, il n'y a pas de recommandation de procédures d'examen complémentaires spécifiques à la maladie. De plus, les études montrent que la prise en charge habituelle comporte un traitement symptomatique (supplémentation nutritionnelle et traitements médicamenteux) en priorité. Le TOGD et le radiocinéma de la déglutition sont effectués chez 48% des patients avec des troubles de déglutition ou des difficultés alimentaires. La fibroscopie œso-gastroduodénale est prescrite chez 59 à 79% des patients avec une symptomatologie étiquetée « œsogastrique » (reflux gastro-œsophagien, pyrosis, douleurs à l'alimentation).

### 3.5.5.2 Les anomalies de la croissance

Le défaut de croissance est un des signes « accessoires » du syndrome de Rett. Le retard et/ou la cassure staturo-pondérale débute à partir de l'âge de 13 mois bien que le pic d'apparition soit entre 7 et 12 ans.

En revanche, le BMI moyen chez la fille atteinte du syndrome de Rett est normal. De ce fait, une décélération du BMI est un bon indicateur de dénutrition. On n'observe pas d'accélération de la croissance du poids et de la taille en période pubertaire. Des courbes adaptées ont été publiées pour le syndrome de Rett Classique. (Annexe 1)

Les causes du retard de croissance chez les filles Rett sont multiples : nutritionnelles (défaut d'apport calorique en lien avec des troubles de l'oralité de déglutition et/ou une dysmotricité digestive) et non nutritionnelles (sévérité de la maladie, degré de handicap, personne marchante et non marchante), mais aussi une altération de la balance énergétique avec une dépense énergétique excessive (en lien avec les troubles ventilatoires apnée-hyperventilation et suspectée d'être en lien avec les mouvements anormaux). De façon intéressante, les stéréotypies et la capacité à manger seule n'influencent pas le BMI.

Une large étude de la littérature, combinée à un sondage des parents, et une discussion d'experts internationaux (méthode Delphi) a permis de faire émerger un consensus de prise en charge. Celle-ci comporte une évaluation détaillée et régulière (tous les 6 mois avant 12 ans puis tous les ans), de la croissance staturo-pondérale (Annexe 4.3), de la qualité des repas et de leur déroulement (Annexe 4.3).

L'objectif de croissance est un BMI autour du 25<sup>e</sup> centile.

### 3.5.5.3 L'indication de la gastrostomie

Près de 25% de la population des filles Rett sont porteuses d'une gastrostomie. L'indication de la gastrostomie doit être envisagée en cas de retard de croissance non rattrapé par les conseils d'enrichissement de l'alimentation, de risques de pneumopathies de déglutition et/ou si les temps de repas sont excessivement longs.

Les indications de mise en place d'une gastrostomie augmentent avec l'âge.

La mise en place de la gastrostomie améliore l'histoire naturelle de la dénutrition et de la cassure de la taille chez les Rett mais ne permet pas de restaurer une croissance pour la taille et le poids normal, quel que soit l'âge de la mise en place de la gastrostomie et qu'il y ait ou non une fundoplicature.

## 3.5.6 Comorbidités osseuses et orthopédiques

### 3.5.6.1 L'ostéoporose

La fragilité osseuse du syndrome de Rett se manifeste par des fractures, fréquentes se produisant pour des traumatismes à faible énergie, et par des douleurs peu spécifiques. 97% des enfants de plus de 9 ans ont une densité minérale osseuse inférieure à -2DS, cette déminéralisation prédomine au niveau du fémur. Les facteurs contribuant à cette fragilité osseuse sont :

- une diminution de la formation osseuse ;
- une augmentation de la destruction osseuse ;
- l'absence de la station debout et la marche ;
- l'état nutritionnel insuffisant ;
- les apports en calcium et en vitamine D insuffisants ;
- et le développement pubertaire.

La fragilité osseuse est un signe clinique à part entière de la maladie, conséquence de la mutation de *MECP2*.

La fragilité osseuse se quantifie en mesurant la densité osseuse par absorptiométrie biphotonique après l'âge de 5 ans. La mesure la plus fiable est celle du rachis lombaire (L1-L4). En cas d'arthrodèse ou de scoliose sévère, il est possible d'utiliser la mesure au col fémoral. Une densité osseuse inférieure à -2DS est

pathologique. Elle s'interprète avec le bilan phosphocalcique (recherche de carence en vitamine D, de carence d'apport calcique et de signes d'hyper-résorption osseuse).

### **3.5.6.2 Les anomalies musculo-squelettiques**

Pendant les premières années de vie, l'hypotonie est le plus souvent présente, avec une cyphose souvent marquée.

La scoliose représente la comorbidité orthopédique la plus fréquente avec 50% des enfants avant 11 ans et 75% avant 13 ans. Elle est définie par un angle de Cobb supérieur à 10°. Il s'agit de scolioses d'origine neurologique, à grand rayon de courbure, qui peuvent inclure le pelvis et ce d'autant que l'enfant n'est pas marchant. Les facteurs de risques de survenue de la scoliose sont les scores élevés de sévérité moteur et comportemental (selon l'échelle « clinical severity scale » tableau 5) et l'absence ou perte de la marche. Les patterns de scoliose sont variables (simple « c » ou double « s ») et la localisation de la courbure maximale est principalement thoracique (45%) plutôt que lombaire ou thoraco-lombaire. Plus les scolioses débutent tôt (angle de Cobb > 25° avant 10 ans) et plus la marche autonome n'est pas acquise, plus le risque de scoliose sévère (> 60° après 16 ans) est important. À l'inverse, les filles ayant une marche autonome à 10 ans et une scoliose minime ou absente ont un risque minime de développer une scoliose sévère.

Ces déformations sont responsables, lorsqu'elles sont sévères, de douleurs, d'une diminution des performances respiratoires du patient (syndrome restrictif), d'un déséquilibre en position assise ou debout (pour les patients ambulants) avec un retentissement fonctionnel parfois sévère.

Une approche globale de la prise en charge de la scoliose est recommandée qui prend en compte des facteurs tels que l'état nutritionnel, osseux, l'activité physique et la posture pré-opératoires. La chirurgie doit être indiquée quand l'angle de Cobb est entre 40 et 50° et doit être organisée de façon multidisciplinaire par des spécialistes de l'anesthésie, du contrôle de la douleur, des crises épileptiques et de la mobilisation précoce dans le syndrome de Rett.

Avant la poussée de croissance pubertaire, il est possible de proposer un traitement conservateur par corset orthopédique ou la mise en place de tiges provisoires sous-cutanées afin de maintenir une croissance rachidienne et la contrôler autant que possible.

Lorsque la maturité osseuse est suffisante et que la déformation de la colonne vertébrale laisse persister un trouble statique important source de douleurs, de gêne respiratoire potentielle ou avérée ou de gêne fonctionnelle motrice, la correction définitive de la déformation de la colonne vertébrale au moyen d'une ostéosynthèse et d'une fusion osseuse doit être discutée.

La subluxation de hanche (migration de la tête fémorale supérieure ou égale à 30%) est également une complication fréquente rapportée selon les séries jusqu'à 48% des patientes Rett. Elle justifie une surveillance clinique et radiologique chez les patientes les plus jeunes afin de débiter une prévention précoce (adaptation de l'appareillage et kinésithérapie).

### **3.5.7 Les anomalies dentaires**

Les principaux problèmes bucco-dentaires sont les caries, en lien avec un défaut d'hygiène bucco-dentaire, un reflux gastro-oesophagien et une alimentation et/ou à des médicaments sucrés.

Les gingivites sont très fréquentes et également liées au défaut d'hygiène bucco-dentaire mais aussi aux stéréotypies (mains dans la bouche).

L'usure dentaire non-physiologique en lien avec le bruxisme est présente dans près des ¾ des filles Rett

Le retard de la chute des dents temporaires, le retard à l'éruption des dents définitives et les troubles de l'articulé dentaire sont courants.

Certaines manifestations orales du RTT sont liées aux traitements symptomatiques de la maladie alors que d'autres sont liées à des comorbidités telles que l'activité épileptique, les difficultés pour assurer une hygiène

bucco-dentaire optimale, des problèmes de veille ou encore les stéréotypies à type de mains dans la bouche.

### 3.5.8 Douleur et syndrome de Rett

Peu d'études sont disponibles sur la douleur dans le syndrome de Rett, alors qu'on sait que MecP2 est impliqué dans les cascades moléculaires requises pour l'initiation de la sensation douloureuse.

Selon un questionnaire parental dans la cohorte australienne, les parents rapportent que leurs filles Rett ont une sensibilité diminuée à la douleur dans la majorité des cas (60%). À l'inverse, 15% rapportent une augmentation de la sensibilité à la douleur.

De plus, les filles Rett auraient une diminution plus importante de la douleur liée à des causes externes telles que les traumatismes, les accidents et les automutilations, et une augmentation de la perception douloureuse pour les causes internes telles que les douleurs abdominales et les céphalées.

Les signes de douleurs les plus fréquents sont l'expression faciale (85%) une vocalisation (82%, i.e, grognement, cris). La source principale de douleurs est gastro-intestinale (66%).

### 3.5.9 État de santé général et qualité de vie dans le syndrome de Rett

L'essentiel de la littérature porte sur les caractéristiques cliniques du syndrome de Rett, en particulier ceux soulignés par les critères majeurs et accessoires de la maladie. Seules deux études se sont attachées à évaluer l'état de santé général des patientes Rett sur la base de questionnaires familiaux.

Ainsi, parmi la liste des problèmes de santé rapportés dans le passé et dans le mois précédent l'étude, on retrouve, l'épilepsie (79,1% dans le passé versus 51,6% dans le dernier mois), les problèmes gastrointestinaux tels que le reflux (60,4% dans le passé versus 35,1% au cours du dernier mois), des troubles intestinaux, tels que la constipation ou un syndrome occlusif, (56,0% dans le passé versus 41,7% au cours du dernier mois), des problèmes dentaires (42,8% dans le passé versus 12,1% dans le mois précédent), des problèmes cutanés (40,6% dans le passé versus 29,7% dans le mois, des infections respiratoires (28,6% dans le passé versus 11% dans le mois précédent) et des problèmes ophtalmologiques (22% dans le passé versus 8,8% dans le mois précédent).

## 3.6 Recherche de contre-indications au traitement

À l'exception de la mise en évidence d'un QT long, et des contre-indications médicamenteuses associées, il n'existe aucune contre-indication aux médicaments dans le syndrome de Rett. Cependant, la vulnérabilité des patients doit faire discuter de manière approfondie le rapport bénéfice-risque de chaque prescription médicamenteuse. Une prudence particulière doit par ailleurs être apportée aux traitements connus pour leurs effets déprimeurs respiratoires : benzodiazépines, morphiniques ou dérivés.

## 3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée, par un médecin qui connaît parfaitement la maladie et comprend :

- l'explication du diagnostic ;
- la planification de la prise en charge et du suivi, avec la description de l'équipe multidisciplinaire qui l'assurera ;
- l'information sur l'existence d'une association de personnes malades, en donnant leurs coordonnées.

L'annonce est faite par le médecin qui a fait le diagnostic et qui a prescrit l'analyse génétique, en présence, de préférence, du psychologue du service.

L'information des patients et de l'entourage doit porter :

- sur l'histoire naturelle et le pronostic du syndrome de Rett, sur les traitements prescrits, leurs effets indésirables possibles
- sur la nécessité d'un suivi régulier et sur la planification des examens nécessaires au diagnostic, au suivi de la maladie ou au dépistage des complications éventuelles.

Chaque étape du développement ou chaque phase difficile nécessite un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable, et l'association de patients peut être extrêmement utile.

### 3.8 Conseil génétique

La consultation de génétique est indispensable, mais pas obligatoirement au moment de l'annonce du diagnostic. Elle est urgente pour les parents de l'enfant atteint, si une autre grossesse est en cours. En effet, pour les trois gènes impliqués dans la forme typique (*MECP2*) ou dans les formes variantes (*CDKL5* et *FOXP1*), il existe un risque faible de récurrence (~ 1%) qui pourrait résulter d'une mosaïque germinale (présence de la mutation dans une partie des gamètes) chez l'un des parents.

Le risque de récurrence est très faible s'il est vérifié que l'anomalie génétique est apparue *de novo* chez le patient (absence de la mutation chez les 2 parents). Un prélèvement sanguin pour les deux parents d'un enfant atteint doivent donc être adressés au laboratoire de génétique qui a réalisé le diagnostic moléculaire chez le cas probant avant la consultation de conseil génétique.

Pour une nouvelle grossesse chez la maman de l'enfant atteint (et chez une éventuelle nouvelle conjointe du papa), un diagnostic prénatal sur cellules fœtales (réalisé à partir d'une biopsie de villosités chorionales ou d'une amniocentèse en fonction du terme de la grossesse) pourra être proposé.

Pour les encéphalopathies liées aux gènes *MECP2* et *CDKL5*, Il est également important de faire la recherche de la mutation familiale chez les sœurs asymptomatiques de l'enfant atteint. En effet, et de façon exceptionnelle, une sœur pourrait être hétérozygote pour la mutation identifiée chez le cas probant tout en étant asymptomatique en raison d'une inactivation biaisée du chromosome X porteur de l'allèle muté.

## 4 Prise en charge thérapeutique

### 4.1 Objectifs

- suivi et prise en charge du retard du développement et du polyhandicap ;
- suivi et traitement de l'épilepsie et des phénomènes paroxystiques non épileptiques ;
- suivi et traitement des troubles (respiratoires et non respiratoires) du sommeil ;
- suivi et traitement de l'encombrement respiratoire et anticipation des décompensations ;
- suivi et prise en charge des mouvements anormaux (stéréotypies, dystonie, parkinsonisme) ;
- suivi des troubles nutritionnels et digestifs (reflux gastro-œsophagien, constipation) et adaptation thérapeutique ;
- suivi endocrinien (hypothyroïdie, croissance, éventuelle puberté précoce) et adaptation thérapeutique ;
- surveillance, prévention et traitement des complications orthopédiques ;
- surveillance, prévention et traitement des complications bucco-dentaires (bruxisme, caries) ;
- prévention et traitement de la fragilité osseuse et fractures ;
- suivi psychologique (anxiété, pleurs) et adaptation thérapeutique ;
- mise en place d'une éducation thérapeutique pour le patient et/ou la famille ;
- prise en charge globale du patient et de sa famille.

### 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale de la maladie du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par un neuropédiatre (ou neurologue) du centre de référence ou de compétences .

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin traitant ou le pédiatre (*cf.* § 3.2).

### 4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

Si la prise en charge thérapeutique implique la prescription de spécialités dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM, il est nécessaire de le mentionner entre parenthèses et d'inclure en début de chapitre le paragraphe suivant :

« Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM. »

Il est rappelé que la prescription de la spécialité est possible<sup>1</sup>, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.

Dans ce cas :

- le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
- la mention « Prescription hors autorisation de mise sur le marché » doit figurer sur l'ordonnance ;
- la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient .

---

<sup>1</sup> Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée<sup>2</sup>.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation<sup>3</sup>.

#### 4.3.1 Objectifs principaux

- Optimiser le développement psychomoteur et somatique et améliorer la qualité de vie des patients et des familles à tous les âges ;
- Dépister et prendre en charge les comorbidités en particulier, la dénutrition, les troubles digestifs hauts et bas, les troubles respiratoires ;
- Dépister et prendre en charge les crises épileptiques et non épileptiques ;
- Dépister et prendre en charge les troubles orthopédiques ;
- Dépister et prendre en charge la fragilité osseuse ;
- Dépister et prendre en charge les troubles du comportement, et du sommeil ;
- Prévenir les situations d'urgence en optimisant la formation et l'éducation thérapeutique.

#### 4.3.2 Les traitements ou prises en charge

##### 4.3.2.1 Retard de développement, polyhandicap

- La prise en charge précoce, programmes d'éducation spécialisée, comportant psychomotricité, intégration « sensorielle » spécifique.
- La kinésithérapie motrice **active** vise à prévenir l'atrophie musculaire et développe la force musculaire. La kinésithérapie **passive** vise à lutter contre les rétractions musculo-tendineuses. Les changements de posture en cas d'immobilisation ont pour but de garder ou rétablir un schéma corporel d'ensemble et de lutter contre les escarres. Les massages peuvent avoir un rôle relaxant. La kinésithérapie est aussi souvent prescrite pour les suites opératoires (scoliose, luxation de hanche) pour aider à la verticalisation, pour préserver les transferts et la marche.
- La psychomotricité permet de compléter le travail de contrôle postural et des changements de position (allongé, assis, debout), la dissociation et l'utilisation des mains et la lutte contre les stéréotypies.
- La musicothérapie avec pour but de développer la partie non verbale de la communication.
- La balnéothérapie avec pour but de favoriser le mouvement et la posture en limitant les effets de la pesanteur.
- L'équithérapie avec pour but de développer un travail sensoriel sur la posture et le maintien en lien avec l'animal.
- Le travail avec un psychologue permet de compléter cet accompagnement et peut être préconisé pour les parents, les aidants et la fratrie.
- L'ostéopathie permet de soulager certains troubles fonctionnels

##### 4.3.2.2 Les appareillages

Ils ont pour but de diriger la croissance du squelette, en rééquilibrant la posture, soit par stimulation, soit par inhibition des chaînes musculaires, soit par réflexe postural, soit par l'utilisation positive de l'effet gravitaire. L'appareillage est prescrit en accord avec les parents, à l'issue d'un bilan orthopédique, et doit être contrôlé et validé par le prescripteur. Ce dernier doit travailler étroitement avec l'orthoprothésiste. Les appareillages

---

<sup>2</sup> Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

<sup>3</sup> Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

comprennent principalement le corset-siège, les orthèses anti-équin et les corsets pour corriger la scoliose. D'autres appareillages sont couramment prescrits : orthèses de coude, verticalisateur ou matelas moulés, orthèses de posture d'extension de genoux nocturnes statiques. Les appareillages sont régulièrement évalués à la recherche de signes de mauvaise tolérance (escarres) et adaptés à la croissance de l'enfant.

#### **4.3.2.3 La rééducation de l'oralité – orthophonie**

La texture des repas est adaptée aux faibles capacités de mastication. Selon les enfants, on propose une texture hachée ou moulinée pour les personnes mastiquant peu et sans troubles de déglutition, ou une texture mixée pour ceux qui ont des troubles de déglutition ou ayant une mastication inexistante. L'orthophonie en rééducation de l'oralité a pour but de réduire l'hypersensibilité autour de la bouche à l'origine d'un réflexe nauséux et de lutter contre les fausses-routes.

#### **4.3.2.4 Education à la communication non orale**

La communication est évaluée en orthophonie et ergothérapie le plus souvent. La prise en charge consiste à développer et entretenir des capacités de communication non verbale.

#### **4.3.2.5 Troubles du comportement**

Tout trouble du comportement doit d'abord impliquer la recherche attentive d'une douleur et de sa cause. L'approche d'un trouble du comportement doit être pluridisciplinaire. Des évaluations psychologiques +/- psychiatriques permettent d'adapter une prise en charge individuelle. Thérapie comportementale et médicaments psychotropes sont souvent nécessaires pour les troubles du comportement, surtout en cas d'agitation majeure ou de troubles anxieux qui nécessitent un traitement médicamenteux. Les techniques de relaxation (Concept Snoezelen) peuvent aider à lutter contre l'anxiété.

#### **4.3.2.6 Troubles du sommeil**

Des évaluations du sommeil (agenda de sommeil +/- actimétrie) et des polysomnographies, lorsqu'elles sont nécessaires, permettent une prise en charge individuelle. Mélatonine et médicaments psychotropes (neuroleptiques) sont souvent nécessaires pour les troubles du sommeil.

En cas d'anomalies objectivées du sommeil (syndrome d'apnées centrales et/ou obstructives et/ou une hypoventilation alvéolaire), se discute au cas par cas, de façon pluridisciplinaire et selon le degré de handicap, l'apport d'une oxygénothérapie voire d'un support de type ventilation non invasive. Les indications de telles prises en charges doivent toujours se faire dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaire.

#### **4.3.2.7 Traitement de l'épilepsie**

Il n'y a pas de recommandation de traitement pour l'épilepsie spécifique au syndrome de Rett. Le choix du traitement dépend du type de crises principalement rapporté par la famille. Dans les cas de pharmacorésistance (résistance au delà de la seconde ligne de traitement), (entre 16 et 19% des cas d'épilepsie chez les filles Rett) des polythérapies sont parfois envisagées.

Étant donné que les crises partielles et généralisées peuvent survenir chez les filles atteintes du syndrome de Rett, des médicaments antiépileptiques à large spectre sont recommandés. Les médicaments les plus communément utilisés sont le valproate et la lamotrigine.

Une étude rapporte l'efficacité du topiramate, et une autre du levetiracétam, en particulier sur les épilepsies myocloniques.

Le choix de l'antiépileptique doit aussi tenir compte du risque augmenté d'ostéopénie qui est majoré en cas d'utilisation du valproate, alors qu'il est inchangé avec la lamotrigine, le topiramate, le vigabatrin et la carbamazépine.

L'utilisation des traitements GABAergiques doit se faire avec prudence chez les patientes présentant des troubles respiratoires centraux ou périphériques.

Le régime cétogène a été évalué comme probablement bénéfique avec une bonne indication dans le syndrome de Rett par le Groupe International d'Étude sur le Régime Cétogène. Toutefois, il est recommandé de l'utiliser préférentiellement chez les patients porteurs d'une gastrostomie d'alimentation compte tenu de la mauvaise compliance possible chez le patient polyhandicapé.

La stimulation du nerf vague a été rapportée chez quelques patientes (10 patientes rapportées). À 12 mois de l'implantation, 6/10 parents rapportent une diminution de la fréquence des crises de 50%, et 2/10 une diminution de 25-30%, une réduction de leur durée et de leur intensité associée à une amélioration du contact visuel et une diminution des stéréotypies. De plus, en dépit des inquiétudes sur les effets secondaires potentiels de la VNS sur la dysautonomie des filles Rett, aucune aggravation des troubles respiratoires n'a été rapportée.

#### **4.3.2.8 Prévention et traitement de la dénutrition**

Une évaluation de la croissance, de l'oralité et des ingestas (par la diététicienne) sont nécessaires au diagnostic et de façon régulière (au minimum annuellement) permettent une prise en charge individuelle. L'objectif est d'assurer une croissance normale à ces patients malgré leur handicap et des ingestas qui ont souvent tendance à se réduire au fil des années, réduction éventuellement majorée par un reflux gastro-œsophagien non ou partiellement traité. En cas de ralentissement de la croissance, un régime hypercalorique peut être prescrit, adapté par la diététicienne. Le suivi est alors intensifié.

Par ailleurs, ce régime doit être d'emblée enrichi en calcium en prévention de la fragilité osseuse. En cas de dénutrition sévère (BMI < 3<sup>e</sup> percentile) malgré un régime hypercalorique, ou de fausses-routes associées à des pneumopathies de déglutition, une nutrition entérale par gastrostomie est alors discutée. Cette proposition fait l'objet d'une concertation pluridisciplinaire.

#### **4.3.2.9 Prévention et traitement de la fragilité osseuse**

Dès le diagnostic, tout enfant/adulte atteint du syndrome de Rett doit avoir une supplémentation par Vitamine D (une ampoule 100 000 UI tous les 3 mois ou l'équivalent en dose quotidienne soit 1 200 UI/jour).

Les apports en calcium doivent être adaptés à l'âge, tout au long de la vie, de façon très attentive en fonction du type d'alimentation (orale, gastrostomie).

Il faut lutter contre l'immobilité.

Enfin, il faut assurer un développement pubertaire de qualité.

Les traitements pour limiter les cycles doivent assurer une bonne œstrogénisation.

En cas de fractures associées à une densité osseuse inférieure à -2DS, il existe une ostéoporose fracturaire et il faut envisager un traitement par bisphosphonates IV, après avoir discuté le rapport bénéfice/risque de ce traitement.

#### **4.3.2.10 Traitement du reflux gastro-œsophagien**

Une prise en charge médicale du reflux gastro-œsophagien est primordiale compte tenu de son éventuel retentissement sur l'oralité. Le traitement est débuté dès les premiers signes directs (rejets, vomissements, grimaces ou inconfort au cours du repas) ou indirects (bruxisme, pleurs ou inconforts nocturnes, troubles du sommeil).

On prescrit en première intention des inhibiteurs de la pompe à protons, en association, si échec, avec un anti H2 (ranitidine). Dans les cas de RGO majeur, résistant à la bithérapie IPP-antiH2, on peut discuter l'utilisation du béthanéchol (urécholone - disponible en pharmacie hospitalière) s'il n'existe pas d'épilepsie ou d'asthme instable, et en instituant une mise en place progressive pour lutter contre les effets secondaires (globe vésical, diarrhée...).

En cas d'échec des traitements médicamenteux, une exploration par fibroscopie est indiquée et en fonction des résultats une chirurgie anti reflux peut être discutée.

#### **4.3.2.11 Prévention et traitement des complications respiratoires (encombrement et pneumopathies de déglutition)**

La lutte contre les fausses-routes alimentaires et le reflux gastro-œsophagien est fondamentale. La vaccination contre la grippe saisonnière et le pneumocoque est indiquée.

La lutte contre les fausses-routes salivaires comprend le positionnement de la tête et l'utilisation de patch de scopolamine (ou de belafit orale). Le traitement par injection de toxine des glandes salivaires peut être discuté.

Chez les enfants présentant un encombrement sévère et/ou des pneumopathies de déglutition, on recommande un arrêt d'alimentation orale et la mise en place d'une gastrostomie d'alimentation et l'utilisation d'un aspirateur de mucosités. Sur le plan médicamenteux, aucune étude n'a montré l'efficacité d'un quelconque traitement. Cependant, des traitements inhalés à base d'anticholinergiques pour réduire la production de sécrétion, ou à base de traitements anti-asthmatiques lors d'hyperréactivité bronchique (Ventoline®) associée ont pu être proposés.

En cas d'infections respiratoires récurrentes, une antibiothérapie continue orale ou inhalée peut occasionnellement se discuter. Par exemple, la mise en place d'une antibiothérapie alternée (amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique, sulfaméthoxazole/triméthoprim, en l'absence d'allergie connue ou macrolides). Les fluidifiants sont contre-indiqués.

En parallèle, on recommande chez tout enfant présentant un encombrement sévère et/ou des pneumopathies de déglutition de la kinésithérapie respiratoire ou l'intensification de celle-ci, ainsi que le positionnement en décubitus ventral ou luge permettant un drainage bronchique nocturne.

Dans certains cas, les parents sont formés à des techniques instrumentales de désencombrement telles que le Cough Assist®, le Percussionnaire® ou les relaxateurs de pression.

La ventilation non invasive nocturne et/ou une oxygénothérapie peuvent se discuter au cas par cas. Les indications de telles prises en charges doivent toujours se faire dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaire.

La récurrence d'infections respiratoires doit faire penser à une possible compression de l'axe trachéo-bronchique par la déformation scoliotique rachidienne.

#### **4.3.2.12 Traitements chirurgicaux**

Toute intervention doit être réalisée en milieu hospitalier en lien avec l'équipe spécialisée du centre de référence. Le risque anesthésique est *a priori* plus important chez ces patients qui peuvent présenter des complications respiratoires (risque d'apnées ou d'hypoventilation post-anesthésie).

Le seuil de la douleur peut être élevé, ce qui peut entraîner un retard de diagnostic des complications postopératoires.

Du fait de stéréotypies et de la dénutrition fréquente, la cicatrisation peut être retardée et/ou compliquée par des surinfections.

La chirurgie de la scoliose et de la luxation de hanche doit être faite par une équipe entraînée à la chirurgie des scolioses neurologiques (risque plus élevé de complications respiratoires et neurologiques ainsi que d'infection du site opératoire).

La mise en place de la gastrostomie percutanée doit également être réalisée par des équipes entraînées à ces techniques dans le contexte du polyhandicap.

Les actes, produits ou prestations non remboursés doivent également être signalés dans le PNDS. Les produits ou prestations non remboursés peuvent également faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'Assurance maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de la HAS et consultation de l'ANSM, s'il n'existe pas d'alternative appropriée et à condition

que leur utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation<sup>4</sup>.

#### 4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

Nous partons d'un constat d'un réel besoin pour les patients et leur entourage proche qui vise à améliorer la prise en charge des patients dans leur globalité.

Meilleure est la prise en charge médicale, paramédicale et éducative, meilleur est le confort du patient. Il est utile de rappeler que la prise en charge précoce de certains symptômes permet de mieux appréhender les complications, voire éviter des hospitalisations. Tous ces apprentissages sur la maladie passent par une compréhension et une éducation des parents pour anticiper et gérer des situations parfois très compliquées.

Pour monter le projet d'éducation thérapeutique et l'appliquer, un coordonnateur de soins est associé aux consultations du neurologue pédiatre. Cette consultation « à 2 voix » est un réel besoin des parents et s'apparente à une pédagogie de la diplomatie où l'écoute et la parole permettent de débloquer des situations. Il s'agit d'un partenariat entre les professionnels et les familles et nécessite un diagnostic éducatif et des entretiens individuels, sur place lors des consultations chez les professionnels, avec un suivi par téléphone.

Chaque personne est singulière, chaque situation unique. Cet accompagnement personnalisé est bienveillant et aide la famille du patient à prendre des décisions pour des soins qui sont parfois lourds et compliqués, de sorte à améliorer la qualité de vie du patient et *a fortiori*, celui de ses proches. Il aide aussi la famille pour des choix qui concerne le projet de vie, l'orientation, la transition ou les aides pour les dossiers administratifs et aides techniques.

Les programmes d'éducation thérapeutique des enfants atteints du syndrome de Rett plus spécifiques sont en cours d'élaboration et reposent sur des outils adaptés aux besoins et aux attentes des parents, grands-parents, fratrie, aidants qui les accompagnent au quotidien.

---

<sup>4</sup> Article L. 162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale (CSS)

Ses objectifs sont d'aider la famille à :

- Comprendre la maladie ;
- Comprendre les traitements, leurs effets indésirables éventuels et les précautions à prendre ;
- Savoir agir et réagir au quotidien face à des situations particulières ;
- Éviter certaines complications ;
- Maitriser les gestes techniques (aspiration de mucosités, manœuvres de désencombrement, alimentation, installation, gestion des mouvements anormaux) liés à la prise en charge de la maladie.

Les thèmes proposés pour l'ETP concernent des symptômes spécifiques associés au syndrome de Rett. Chaque parcours étant différent, le patient doit être au cœur des préoccupations et mis au centre du dispositif. La priorisation des besoins et des compétences à acquérir sont évalués en fonction de chaque patient et selon la sévérité de l'état clinique.

Les sessions proposées portent sur :

- Adaptation de l'alimentation, des prises alimentaires et gestion des troubles digestifs courants ;
- Prévention et traitement de la constipation et de la dysmotricité digestive basse ;
- Prévention et prise en charge des troubles ventilatoires et des pathologies respiratoires ;
- Prise en charge des mouvements anormaux, phénomènes paroxystiques et crises épileptiques ;
- Les soins au quotidien : hygiène, soins, médicaments ;
- Adaptation des installations autour de l'enfant et de son environnement ;
- La transition enfant/adulte.

La conception d'un programme ETP est centrée sur les besoins et les réalités du patient dans le cas de comorbidités et de polyopathologies telles qu'on peut les retrouver dans le syndrome de Rett.

## 4.5 Recours aux associations de patients

Les coordonnées de l'association nationale pour le syndrome de Rett sont données aux familles.

### **Association Française du Syndrome de Rett (AFSR)**

Adresse : 264 rue du Champ Monette - 60600 Agnetz

Mail : [contact@afsr.fr](mailto:contact@afsr.fr)

Tél : 09 72 47 47 30

Site : <https://afsr.fr/>

## 5 Suivi

### 5.1 Objectifs

Il n'existe pas de traitement curatif spécifique au syndrome de Rett

Les objectifs du suivi sont donc de prévenir les complications et de traiter les différentes comorbidités de la maladie.

### 5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi est le plus souvent coordonné par le neurologue pédiatre, pédiatre, neurologue ou neuro-généticien d'un centre de référence ou de compétences prenant en charge les polyhandicaps d'origine génétique. Le suivi est mis en place en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant et les médecins spécialistes en fonction des atteintes et comorbidités présentes.

Le suivi implique aussi des liens étroits avec tous les professionnels assurant la prise en charge paramédicale, psychologique, sociale et éducative.

Le suivi repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par un médecin des centres de référence ou de compétences et fait intervenir :

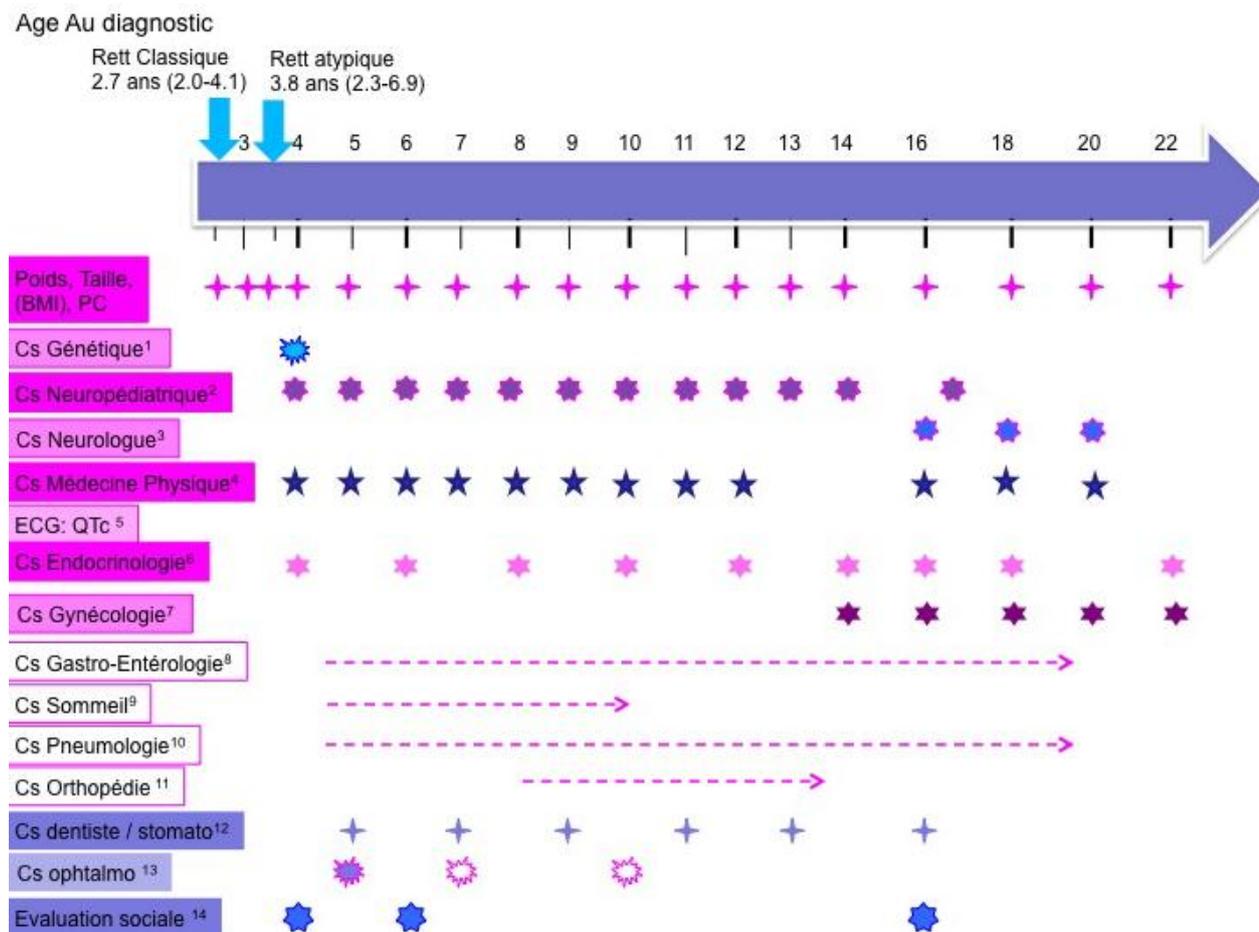
- **Des médecins de plusieurs disciplines** : pédiatre, pédopsychiatre, généticien, gastro-entérologue, pneumologue, endocrinologue, chirurgien orthopédiste, réanimateur, spécialiste du sommeil, médecin de médecine physique et réadaptation, ophtalmologiste ;
- **D'autres professionnels et paramédicaux** : infirmier, kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien, orthophoniste, diététicien, éducateur, orthodontiste, orthoptiste, assistant social, éducateur, AMP ;
- **Des professionnels non médicaux.**

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital. Ces professionnels sont médicaux, paramédicaux et psychologues. Tous les professionnels travaillent conjointement avec le médecin référent. Sont aussi impliqués les CAMSP, SESSAD, IMP, IME, MAS, FAM et toute structure intervenant auprès de l'enfant ou de l'adulte.

Les associations de patients peuvent être de bons conseils et ont toute leur place pour aider à l'accompagnement des familles et les soutenir.

Un accompagnement psychologique peut être proposé à la famille si elle en ressent le besoin.

## 5.3 Rythme et contenu des consultations



**Figure** : La grande flèche bleue indique l'âge de l'enfant (en années) au cours du suivi. L'âge médian au diagnostic du syndrome de Rett classique : 2,7 ans (intervalle 2,0-4,1) et l'âge médian au diagnostic du syndrome de Rett atypique 3,8 ans (intervalle 2,3-6,9) sont indiqués par une flèche verticale bleue.

Le suivi de la croissance (poids, taille, BMI et PC) se fait tous les 6 mois jusqu'à 4 ans puis tous les ans jusqu'à 14 ans, puis tous les 2 ans ; l'objectif de ce suivi est d'identifier une cassure de la courbe pondérale et/ou staturale. L'objectif de BMI est au 25<sup>e</sup> percentile.

(1) La consultation de génétique est ponctuelle pour permettre l'identification de la mutation *MECP2*, et doit être répétée en cas de nouvelle grossesse.

(2) La consultation neuropédiatrique doit être semestrielle jusqu'à l'âge de 4 ans puis tous les ans jusqu'à l'âge de 16 ans, puis relayée par la consultation en neurologie

(3). La transition doit être abordée à partir de 12-14 ans.

Elle comprend systématiquement : a) Examen neurologique avec recherche de déformations orthopédiques précoces (équins, scoliose, cyphose, asymétrie du bassin, luxation de hanche) ; b) Évaluation de l'intensité des stéréotypies : dans la bouche (majoration du reflux), déformations-ulcérations des mains ; c) Évaluation des crises d'épilepsie et EEG de sieste si nécessaire ; d) Évaluation des troubles du comportement : cris, agitation ; e) Dépistage des troubles de l'endormissement, des réveils nocturnes et de l'inversion du rythme veille-sommeil, troubles respiratoires diurnes ou nocturnes (ronflement, apnées) ; f) Recherche de régurgitations, difficultés alimentaires, pleurs fréquents, constipation ; g) Recherche de fausses-routes, pneumopathies de déglutition et/ou encombrement chronique.

(4) La consultation en médecine physique est également annuelle afin de compléter la recherche de déformations orthopédiques précoces (équins, scoliose, cyphose, asymétrie du bassin, luxation de hanche) avec des radiographies du bassin et du rachis tous les ans en fonction des signes cliniques. Le médecin de médecine physique est en lien avec l'appareilleur pour prescrire, adapter et suivre les appareillages (siège coque, verticalisateur, attelles anti-équins, orthèses de coudes, matelas..).

(5) Le dépistage du QTc long par un ECG ; s'il existe un allongement du QTc, un avis et un suivi cardiologique doivent être proposés. Si l'ECG est normal, il faut le passer tous les 3 ans.

(6) La consultation en endocrinologie est systématique à partir de l'âge de 4 ans afin de dépister une ostéoporose. Elle comporte une évaluation diététique des apports nutritionnels et en calcium, un bilan phosphocalcique (sang et urine), une ostéodensitométrie tous les 1 à 2 ans.

(7) La consultation en gynécologie doit être mise en place dès la puberté avec un suivi systématique tous les 2 ans, dans le cadre de la prévention du cancer du col de l'utérus et la discussion d'une contraception.

(8) La consultation en gastro-entérologie pédiatrique n'est pas systématique. Il est souhaitable qu'elle s'inscrive dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire. L'avis du gastro-entérologue est justifié en cas de a) stagnation pondérale +++ > 6 mois et dénutrition sévère; b) si reflux gastro-œsophagien résistant aux IPP; c) Si fausses-routes et/ou complications respiratoires faisant discuter une gastrostomie percutanée; d) si constipation résistante aux traitements usuels. En cas d'initiation du suivi en gastro-entérologie pédiatrique, il convient de revoir l'enfant tous les 6 mois. Aucun examen complémentaire n'est obligatoire dans la cadre de la consultation. Le TOGD et la fibroscopie sont discutés au cas par cas.

(9) La consultation du sommeil n'est pas systématique. Elle est indiquée en cas de troubles du sommeil sévères résistants à la mélatonine et à la prescription d'IPP accompagnés ou non de troubles ventilatoires. En fonction de l'habitude de l'équipe, l'évaluation des troubles du sommeil comprendra un agenda de sommeil et une actimétrie. Certaines équipes proposent d'emblée une polysomnographie.

(10) La consultation en pneumologie pédiatrique n'est pas systématique. Il est souhaitable qu'elle s'inscrive dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire. L'avis du pneumologue est justifié en cas a) de pneumopathies de déglutition à répétition ( $n > 2$ ) ; b) d'encombrement chronique résistant au traitement par IPP ; c) discussion d'appareillage de désencombrement ou autres thérapeutiques. En cas d'initiation du suivi en pneumologie pédiatrique, il convient de revoir l'enfant tous les 6 mois.

(11) La consultation en orthopédie n'est pas systématique et doit être indiquée en cas de déformation orthopédique sévère et évolutive malgré des appareillages adaptés. Idéalement elle doit être couplée à la consultation de médecine physique. Elle est accompagnée de radiographies du bassin couché et du rachis de face et de profil couché et assis tenu avec d'autres imageries ostéo-articulaires en fonction des points d'appel cliniques. Elle comporte une évaluation neuro-orthopédique et fonctionnelle. Elle permet de discuter d'éventuelles chirurgies : ténotomie, arthrolyse, injection toxines botuliques.

(12) La consultation chez le dentiste a pour but de donner des conseils de bonne hygiène bucco-dentaire et de dépister des complications. Les soins dentaires peuvent être réalisés sous MEOPA dans des structures adaptées (à l'hôpital ou en libéral) qui peuvent accueillir des personnes handicapées. Un suivi tous les 2 ans est recommandé en l'absence de signes d'appel.

(13) La consultation ophtalmologique est indispensable dès la récupération du contact visuel : elle vise à étudier de la poursuite oculaire, de l'oculomotricité, la recherche d'un strabisme (exotropie, ésoptropie), d'une apraxie oculomotrice, d'un trouble oculomoteur intermittent (exophorie, ésoptropie, insuffisance de convergence) de la réfraction (nombreuses anomalies) et examen du fond d'œil. En l'absence d'anomalie, le suivi n'est pas indiqué.

(14) La consultation par l'assistante sociale : suivi du projet éducatif et rééducatif en milieu familial et ou institutionnel. Coordination avec la MDPH, évaluation des aides à apporter, suivi du projet familial et/ou institutionnel éducatif, rééducatif, occupationnel, dossier MDPH, mise en place d'aides humaines et/ou aides techniques si besoin, l'orientation à l'âge adulte, la recherche d'une structure adaptée, la mise en place d'une mesure de protection juridique ...

## 5.4 Examens complémentaires

Les examens complémentaires sont indiqués sur orientation clinique :

**Le dosage des antiépileptiques** n'est pas systématique en contrôle des crises. En revanche, en cas d'aggravation des crises sous traitement, certains dosages médicamenteux (dépakinémie, tégrétolémie) peuvent permettre d'ajuster le dosage. À l'inverse, en cas de signes cliniques (neurologiques et extraneurologiques anormaux) sous antiépileptiques, il convient de faire le dosage des antiépileptiques.

**Le bilan biologique est recommandé de façon annuelle.**

- Hémoglobine, ferritine, numération formule sanguine, albumine, préalbumine, protidémie, ionogramme sanguin, créatinine

- 25 OH, vitamine D, calcium, phosphore, phosphatase alcaline, calciurie, créatininurie sur une miction (avec calcul du ration calcium/créatinine)

**Si le BMI < 25<sup>e</sup> centile ou prise d'antiépileptiques, accompagné** du dosage d'acide folique et de vitamine B12.

**Si la patiente poursuit un régime cétogène, accompagné** d'un bilan lipidique (cholestérol, triglycéride), hépatique (AST, ALT, GGT, bilirubine totale et conjuguée) et pancréatique (amylase, lipase).

**Si la patiente reçoit plus de 50% de ses apports caloriques par voie entérale (sonde entérale ou gastrostomie) :**

- Hémoglobine, ferritine, numération formule sanguine,
- Albumine, protidémie, ionogramme sanguin, urée, créatinine,
- Bilan hépatique complet,
- 25 OH, vitamine D, calcium, phosphore, phosphatase alcaline, magnésium calciurie, créatininurie sur une miction (avec calcul du ration calcium/créatinine).

# Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Nadia Bahi-Buisson, Centre de référence de Déficience intellectuelles de causes rares (Multisite AP-HP, Pitié-Salpêtrière dirigé par le P<sup>r</sup> Delphine Héron), et par le P<sup>r</sup> Christophe Philippe Centre de référence des Anomalies du développement de l'Est, CHU Dijon (CLAD Est dirigé par P<sup>r</sup> Laurence Faivre, CHU Dijon).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

## Rédacteurs

P<sup>r</sup> Nadia Bahi-Buisson, neuropédiatre, Paris

P<sup>r</sup> Christophe Philippe, généticien biologiste, Dijon

## Groupe de travail multidisciplinaire

- D<sup>r</sup> Alessandro Amaddeo, pneumologue pédiatre, Paris
- P<sup>r</sup> Dominique Brémond-Gignac, ophtalmologiste, Paris
- Elisabeth Célestin, assistante parcours de santé Paris
- P<sup>r</sup> Brigitte Fauroux, pneumologue pédiatre, Paris
- P<sup>r</sup> Agnès Linglart, endocrinologue pédiatre, Paris
- D<sup>r</sup> Lofti Miladi, chirurgien orthopédiste pédiatrique, Paris
- P<sup>r</sup> Mathieu Milh, neuropédiatre, Marseille
- D<sup>r</sup> Marlène Rio, généticien clinicien, Paris
- D<sup>r</sup> Robert Rubinsztajn, réanimateur pédiatre, Paris
- Livio de Sanctis, neuropsychologue, ingénieur du sommeil, Paris
- D<sup>r</sup> Cécile Talbotec, gastro-entérologue pédiatre, Paris

## Groupe de lecture

- P<sup>r</sup> Thierry Bienvenu, généticien biologiste, Paris
- D<sup>r</sup> Perrine Charles, neurologue, Paris
- P<sup>r</sup> Jean-Christophe Dubus, pneumologue pédiatre, Marseille
- P<sup>r</sup> Patricia Franco, neuropédiatre, spécialiste du sommeil, Lyon
- D<sup>r</sup> Marie Hully, neuropédiatre, Paris
- Sixtine Jarde, assistante sociale, Paris
- P<sup>r</sup> Sylvie Odent, généticien - coordonnatrice CLAD-Ouest, Rennes
- P<sup>r</sup> Thierry Odent, chirurgien orthopédiste pédiatrique, Tours
- D<sup>r</sup> Sylviane Peudeunier, neuropédiatrie, Brest
- P<sup>r</sup> Nicole Philip, généticien clinique - coordonnatrice CLAD-Sud-PACA, Marseille
- P<sup>r</sup> Vincent des Portes, neuropédiatre – coordonnateur CRM Déficiences intellectuelles de causes rares, Lyon
- D<sup>r</sup> Celia Rech, médecine physique et réadaptation, Paris
- Véronique Richard, coordinatrice espace maladies rares, maladies chroniques et handicap, Paris

## Membres ou consultants spécialistes hors sites

- D<sup>r</sup> Isabelle Fontaine, médecin généraliste en IME, Île-de-France
- Association Française du Syndrome de Rett
  - Mme Mélanie Sembeni, présidente
  - Mme Sophie Bourdon, vice-présidente

## Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt.

## **Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients**

### **Association Française du Syndrome de Rett (AFSR)**

264 rue du Champ Monette

60600 Agnetz

Mail : [contact@afsr.fr](mailto:contact@afsr.fr)

Tél : 0972474730

Site : <https://afsr.fr/>

## Annexe 3. Critères diagnostiques

Tableau 1 : Critères diagnostiques du syndrome de Rett (2010)

|  |   |
|--|---|
|  | Envisager le diagnostic de syndrome de Rett quand il existe une décélération de la croissance du périmètre crânien en post-natal                                    |
| <b>Critères nécessaires pour le Rett classique ou typique</b>      |   |
|  | 1. Une période de régression suivie d'une phase de récupération ou de stabilisation <sup>a</sup>  |
|  | 2. Tous les critères majeurs et exclure les critères d'exclusion  |
|  | 3. Les critères accessoires sont fréquemment observés mais non nécessaires au diagnostic  |
| <b>Critères nécessaires pour le Rett atypique ou variant</b>       |   |
|  | 1. Une période de régression suivi d'une phase de récupération ou de stabilisation <sup>a</sup>   |
|  | 2. Au moins 2 des 4 critères majeurs  |
|  | 3. Au moins 5 des 11 critères accessoires   |
| <b>Critères majeurs</b>  |   |
|  | 1. Perte partielle ou complète de l'utilisation volontaire des mains  |
|  | 2. Perte partielle ou complète du langage acquis <sup>b</sup>   |
|  | 3. Troubles de la marche : altération (marche dyspraxique ou "pseudo-marche") ou absence de marche  |
|  | 4. Stéréotypies manuelles telles que le serrage des mains, applaudissement ou tapotement, mains dans la bouche ou automatismes de lavage ou de frottement des mains |
| <b>Critères d'exclusion pour le Rett classique ou typique</b>      |   |
|  | Lésions cérébrales secondaires à un traumatisme (péri ou postnatale), maladies neurométaboliques, ou infection sévère avec conséquences neurologiques <sup>c</sup>  |
|  | 2. Développement globalement anormal pendant les 6 premiers mois de vie <sup>d</sup>  |
| <b>Critères accessoires pour le diagnostic du syndrome de Rett</b> |   |
|  | 1. Troubles ventilatoires pendant la veille   |
|  | 2. Bruxisme pendant la veille   |
|  | 3. Troubles/altération du sommeil   |
|  | 4. Anomalies du tonus musculaire  |
|  | 5. Troubles vasomoteurs périphériques   |
|  | 6. Cyphose/Scoliose   |
|  | 7. Retard de croissance   |
|  | 8. Pieds et mains petits et froids  |
|  | 9. Accès de rire ou de cris inappropriés  |
|  | 10. Diminution de la réponse à la douleur   |
|  | 11. Communication visuelle intense - "pointage visuel"  |

<sup>a</sup> Sachant que les mutations dans *MECP2* sont parfois identifiées chez des enfants avant la survenue de la régression, le diagnostic de syndrome de Rett « possible » doit être donné chez les enfants de moins de 3 ans qui n'ont pas perdu d'acquis mais ont d'autres signes suggérant le syndrome de Rett. Ces enfants doivent être réévalués tous les 6-12 mois, à la recherche d'une éventuelle régression. Si une régression est diagnostiquée, le diagnostic doit être changé en « syndrome de Rett définitif ». Toutefois, si l'enfant ne présente aucune régression à l'âge de 5 ans, le diagnostic de syndrome de Rett clinique doit être questionné.

<sup>b</sup> Cet item évalue la perte du langage acquis et pas strictement l'acquisition de mots ou d'association de mots. De ce fait, si un enfant a acquis un babillage puis le perd, on considère qu'il a perdu le langage

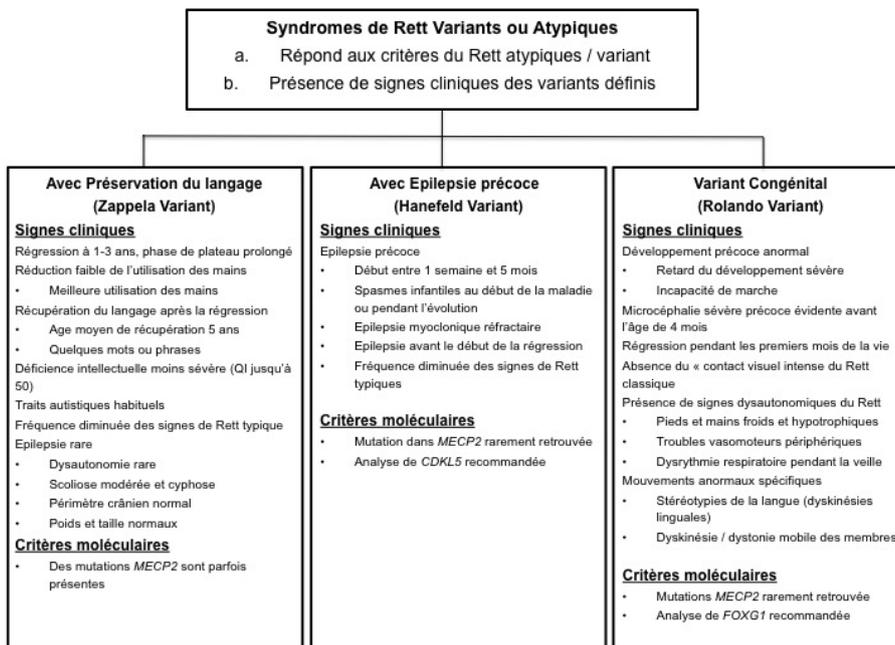
<sup>c</sup> Il faut éliminer ces hypothèses par l'anamnèse complétée d'un examen neurologique, ophtalmologique, une IRM cérébrale

<sup>d</sup> L'existence d'un décalage des acquisitions pendant les 6 premiers mois et/ou d'une hypotonie est courante dans le syndrome de Rett et ne constitue pas un critère d'exclusion.

e Si un enfant présente ou a présenté un critère accessoire dans son histoire, il faut le considérer. En effet, la plupart de ces signes sont âge-dépendants et se manifestent ou sont plus prévalent à certains âges. De ce fait, le diagnostic de Rett atypique est souvent plus facile chez les filles plus âgées par rapport aux plus jeunes. On considère que pour les plus jeunes (avant 5 ans), qui ont présenté une période de régression et plus de 2 critères majeurs mais qui n'a pas les 5/11 critères accessoires, le diagnostic de « Rett atypique probable » doit être proposé. Ce diagnostic doit être réévalué tous les 6 mois/1an.

## Tableau 2 : Critères diagnostiques des syndromes de Rett atypiques (2010)

Arbre décisionnel pour le diagnostic des syndromes de Rett atypiques



## Annexe 4. Échelles de sévérité de la maladie

Tableau 3 : Évaluation de Rett Syndrome Gross Motor Scale

| Items   | Niveau d'assistance  |                     |                       |                      |
|---|----------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|
|   | Maximal<br>(0 point) | Modéré<br>(1 point) | Minimal<br>(2 points) | Absent<br>(3 points) |
| 1. Assis sur le sol pendant 10 secondes                       |                      |                     |                       |                      |
| 2. Assis sur une chaise pendant 10 secondes                   |                      |                     |                       |                      |
| 3. Assis sur un tabouret pendant 10 secondes (pas de dossier) |                      |                     |                       |                      |
| 4. Passage de la position assise à debout                     |                      |                     |                       |                      |
| 5. Tenue debout 3 secondes                                    |                      |                     |                       |                      |
| 6. Tenue debout 10 secondes                                   |                      |                     |                       |                      |
| 7. Tenue debout 20 secondes                                   |                      |                     |                       |                      |
| 8. Marche 10 pas  |                      |                     |                       |                      |
| 9. Pas sur le côté  |                      |                     |                       |                      |
| 10. Tourner   |                      |                     |                       |                      |
| 11. Marcher sur une pente                                     |                      |                     |                       |                      |
| 12. Enjamber un obstacle (de la hauteur d'un pied de porte)   |                      |                     |                       |                      |
| 13. Se mettre debout à partir de la position assise au sol    |                      |                     |                       |                      |
| 14. Se pencher pour toucher le sol puis se relever            |                      |                     |                       |                      |
| 15. Courir  |                      |                     |                       |                      |

### Calcul du score de sévérité clinique

|                                   | Items à additionner            | Score    |
|-----------------------------------|--------------------------------|----------|
| Total                             | Tous les items                 | ___ / 45 |
| Sous-échelle « Assis »            | 1, 2, 3                        | ___ / 9  |
| Sous-échelle « Debout et marche » | 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14 | ___ / 27 |
| Sous-échelle « Challenge »        | 8, 9, 15                       | ___ / 9  |

## Tableau 4 : Mesure du score de sévérité clinique du syndrome de Rett (CSS)

Le CSS permet d'évaluer le score de 13 domaines (âge à la régression, âge du début des stéréotypies, degré de décélération de la croissance du périmètre crânien, statut de croissance (BMI), station assise, capacité à marcher, utilisation des mains, scoliose, capacité à vocaliser/verbaliser, contact visuel, respiration périodique, température des mains et des pieds et la présence de crises). Le score total varie de 0 à 58 avec des scores plus élevés représentant une plus grande sévérité clinique.

| Manifestation                          | Score | Définition   |
|--|-------|--|
| <b>Age du début de la régression</b>   | 1     | >30 mois   |
|  | 2     | 18 mois à 30 mois  |
|  | 3     | 12 mois à <18 mois   |
|  | 4     | 6 mois à <12 mois  |
|  | 5     | <6 mois  |
| <b>Croissance somatique</b>            | 0     | Pas d'anomalie de la croissance  |
|  | 1     | Décroissance du BMI >1SD (11 <sup>th</sup> -25 <sup>th</sup> %)                          |
|  | 2     | Décroissance du BMI >2SD (5 <sup>th</sup> -10 <sup>th</sup> %)                           |
|  | 3     | Décroissance du BMI >3SD (<5 <sup>th</sup> %)  |
|  | 4     | Décroissance du BMI >4 SD (<<5 <sup>th</sup> %)  |
| <b>Croissance du périmètre crânien</b> | 0     | Décélération absente ou minimale (0-1 centile,)  |
|  | 1     | Décélération >2 centiles , périmètre crânien >10 <sup>ème</sup> après 24 mois            |
|  | 2     | 2 <sup>nd</sup> -10 <sup>e</sup> centile après 24 months                                 |
|  | 3     | 2 <sup>nd</sup> -10 <sup>e</sup> centile avant 24 mois                                   |
|  | 4     | <2 <sup>nd</sup> centile avant 24 mois   |
| <b>Capacité à tenir assis</b>          | 0     | Station assise acquise ≤ 8 mois  |
|  | 1     | Station assise avec un décalage de son acquisition >8 mois                               |
|  | 2     | Station assise avec un décalage de son acquisition >18 mois                              |
|  | 3     | Station assise avec un décalage de son acquisition >30 mois                              |
|  | 4     | Perdue   |
|  | 5     | Jamais acquise   |
| <b>Ambulation</b>                      | 0     | Acquise <18 mois / démarche apraxique  |
|  | 1     | 18 mois ≤Acquise seule≤30 mois   |
|  | 2     | >30 mois, marche seule   |
|  | 3     | >50 mois, marche avec aide   |
|  | 4     | Perdue   |
|  | 5     | Jamais acquise   |
| <b>Utilisation des mains</b>           | 0     | Acquise et conservée   |
|  | 1     | Capacité à tenir un objet acquise normalement (avant 6-8 mois) & partiellement conservée |
|  | 2     | Capacité à tenir un objet acquise tardivement (>10 mois) & partiellement conservée       |
|  | 3     | Capacité à tenir un objet acquise & totalement perdue                                    |
|  | 4     | Jamais acquise   |
| <b>Scoliose</b>                        | 0     | Absence  |
|  | 1     | 1° à <20°  |
|  | 2     | 20° à <40°   |
|  | 3     | 40° à <60°   |
|  | 4     | ≥60°   |
|  | 5     | Chirurgie  |
| <b>Language</b>                        | 0     | Préservé, contextuel   |
|  | 1     | Seulement des petites phrases  |
|  | 2     | Mots isolés  |
|  | 3     | Vocalisation, babillage  |

|                                      |   |   |
|--------------------------------------|---|---|
|                                      | 4 | Cris  |
| <b>Communication non verbale</b>     | 0 | Préservée & interactive (pointage adapté avec le doigt ou les yeux) |
|                                      | 1 | Bon contact maintenu (≥30 seconds)                                  |
|                                      | 2 | Contact visuel intermittent (5 secondes à <30 secondes)             |
|                                      | 3 | Contact visuel peu soutenu (<5 secondes)                            |
|                                      | 4 | Perdue et jamais récupérée  |
|                                      | 5 | Absente   |
| <b>Dysfonction respiratoire</b>      | 0 | Absente   |
|                                      | 1 | Hyperventilation minimale et/ou apnée (<10% du temps)               |
|                                      | 2 | Hyperventilation intermittente et/ou apnée (50 % du temps)          |
|                                      | 3 | Hyperventilation constante et/ou apnée sans cyanose (100% du time)  |
|                                      | 4 | Hyperventilation constante ou apnée avec cyanose                    |
| <b>Symptômes dysautonomiques</b>     | 0 | Absents   |
|                                      | 1 | Extrémités roses mais tièdes  |
|                                      | 2 | Extrémités marbrées et froides                                      |
|                                      | 3 | Extrémités bleu-violettes et mains ou pieds froids                  |
|                                      | 4 | Extrémités bleu-violettes et mains et pieds froids                  |
| <b>Age du début des stéréotypies</b> | 0 | ≥10 ans   |
|                                      | 1 | 36 mois à <10 ans   |
|                                      | 2 | 18 à <36 mois   |
|                                      | 3 | 12 à <18 mois   |
|                                      | 4 | <12 mois  |
| <b>Epilepsie/Crises (fréquence)</b>  | 0 | Absent  |
|                                      | 1 | < 1/ mois   |
|                                      | 2 | < 1/ semaine à 1/ mois  |
|                                      | 3 | 1/ semaine  |
|                                      | 4 | > 1/ semaine  |
|                                      | 5 | Spasmes infantiles  |

**Tableau 5 : Adaptation de l'échelle d'impression clinique globale (CGI) avec les items de l'échelle de sévérité clinique du syndrome de Rett (RCSS) - CSS: Clinical Severity Scale - CGI-S : Clinical Global Impression Scale-Severity**

| Domaines cliniques      | CGI-S: 1              | CGI-S: 2  | CGI-S: 3   | CGI-S: 4  | CGI-S: 5   | CGI-S: 6  | CGI-S: 7   |
|-------------------------|-----------------------|---|--|---|--|---|--|
|                         | (CSS =0)              | (CSS <5)  | (CSS 5-10)   | (CSS 10-20)   | (CSS 20-25)  | (CSS 25-35)   | (CSS 35-40)  |
| Langage/Communi-cation  | Normal                | Adapté<br>Peut avoir des atypies telles que des persévérations/ écholalie/ difficultés à la lecture | Phrases<br>Peut avoir une écholalie  | <5 mots<br>Babillage<br>Capacité à faire des choix 25-50%   | Aucun mot<br>Babillage<br>Capacité à faire des choix ≤25%  | Vocalisa-tions<br>Cris occasion-nels<br>Aucun choix ou rares choix  | Aucun mot<br>Aucun Vocalisa-tions<br>Cris<br>Aucun choix   |
| Locomotion              | Normale               | Normal, peut avoir quelques signes de dystonie/ataxie/dy spraxie à l'examen clinique attentif       | Marcher, monter les escaliers, courir<br>Peut faire du vélo ou courir                                      | Marche autonome, incapable d'utiliser les escaliers ou de courir  | Marche avec assistance   | Debout avec ou sans support<br>Peut marcher avec aide<br>Assise seule ou avec support                               | Ne tient pas assise, ni debout   |
| Utilisation des mains   | Complète-ment normale | Normal, peut avoir quelques difficultés de motricité fine   | Pince Bilatérale.<br>Peut utiliser un crayon mais a des troubles de la motricité fine (i.e. tremble-ments) | Peut atteindre des objets, ratisser<br>empoigner ou pincer unilatérale<br>Peut utiliser des couverts/ tasse | Peut atteindre mais n'attrape pas l'objet  | Atteint rarement l'objet , n'attrape pas  | Absent   |
| Social (Contact visuel) | Normal                | Contact visuel occasionnel<br>Evitement   | Contact visuel approprié > 30 sec  | Contact visuel <20 secs   | Contact visuel <10 secs  | Contact visuel, Inconsé-quent 5 secs  | Aucun contact visuel   |
| Dysautono-mie           | Absent                | Minimale  | Anomalies respiratoires absentes ou minimales (<5% du temps d'observa-tion) et extrémités chaudes et roses | Dysrythmie respiratoire <50% temps d'observa-tion<br>Pas de Cyanose<br>Extrémités tièdes et roses           | Dysrythmie respiratoire 50% temps d'observa-tion<br>Pas de Cyanose<br>Extrémités tièdes et roses | Dysrythmie respiratoire 50%-100% temps d'observa-tion, parfois avec cyanose<br>Extrémités froides et parfois bleues | Dysrythmie respiratoire<br>Constantes avec cyanose<br>Extrémités froides et parfois bleues, marbrées |
| Crises épileptiques     | Absentes              | Absentes ou contrôlées  | Absentes, avec ou sans traitement  | Mensuelles à hebdoma-daires   | Hebdoma-daires   | Hebdoma-daires à quotidien-nes  | Quotidien-nes  |
| Attention               | Entièrement normale   | Inattention occasionnel-le  | Attentive à la conversa-tion et suit un ordre  | 50-100% du temps d'observa-tion   | 50% du temps d'observa-tion  | < 50% du temps d'observa-tion   | 0%   |

## Tableau 6 : Échelle motrice – Comportement – Activité

Cette échelle comporte 37 scores ordinaux dans 3 domaines : orofacial/respiratoire (7 items), et moteur/physique (14 items). Cotations : 0 - Normal ou jamais ; 1 - Léger ou rare ; 2 : Modéré ou occasionnel ; 3 - Marqué ou fréquent ; 4 - Très sévère ou constant.

Le score total s'étend de 0 à 148, avec le score le plus élevé correspondant à une sévérité la plus importante.

| Comportement et social                                    |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Régression des acquis moteurs                          | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Régression des acquis verbaux                          | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Mauvais contact visuel                                 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Absence d'intérêt soutenu                              | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Cris, irritabilité                                     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Hyperactivité / passivité excessive                    | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. N'atteint pas les objets ou les personnes              | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Ne suit pas de commandes verbales                      | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Difficultés alimentaires                               | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Difficultés de mastication                            | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Propreté non acquise                                  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Masturbation  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Automutilation (s'arrache les cheveux, les oreilles)  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. Comportement agressif (crache, jette se tape la tête) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. Crises  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Apparente insensibilité à la douleur                  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| <i>Sous-total</i>   |   |   |   |   |   |
| Orofacial/respiratoire                                    |   |   |   |   |   |
| 1. Troubles du langage                                    | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Bruxisme   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Blocage de la respiration / blockpnée                  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Hyperventilation                                       | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Incontinence salivaire/Expulsion d'air/salivé          | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Objets et mains dans la bouche                         | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Auto- ou hétéromutilation par morsure                  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| <i>Sous-total</i>   |   |   |   |   |   |
| Comportement moteur/physique                              |   |   |   |   |   |
| 1. Maladresse/défaut d'utilisation des mains              | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Stéréotypies à type de lavage, applaudissement         | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Ataxie/apraxie (troubles de la marche)                 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Balancement du tronc                                   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Crises oculogyres                                      | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Bradykinésie   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Dystonie   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Hypomimie  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Scoliose   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Myoclonus   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Chorée/athétose                                       | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Hyperréflexie   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Troubles vaso-moteurs                                 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. Stéréotypies à type de lavage, applaudissement        |   |   |   |   |   |
| <i>Sous-total</i>   |   |   |   |   |   |
| Total   |   |   |   |   |   |

## Tableau 7 : Check-list du Rett Syndrome Behaviour Questionnaire

Le Rett Syndrome Behavioural Questionnaire (RSBQ) est une échelle de 42 items développée pour évaluer les caractéristiques du comportement et des émotions des patientes Rett. Les items sont gradés de 0 à 2, où 0 indique que le comportement est absent (ou que l'affirmation n'est pas vraie), 1 parfois présent (ou l'affirmation est parfois vraie) et 2 souvent présent (ou l'affirmation est souvent vraie). L'échelle est divisée en 8 sous-échelles : humeur générale, anomalies respiratoires, comportement des mains, mouvements répétitifs de la face, balancement du corps et visage sans expression, comportements nocturnes, frayeur/anxiété, et station debout/assise.

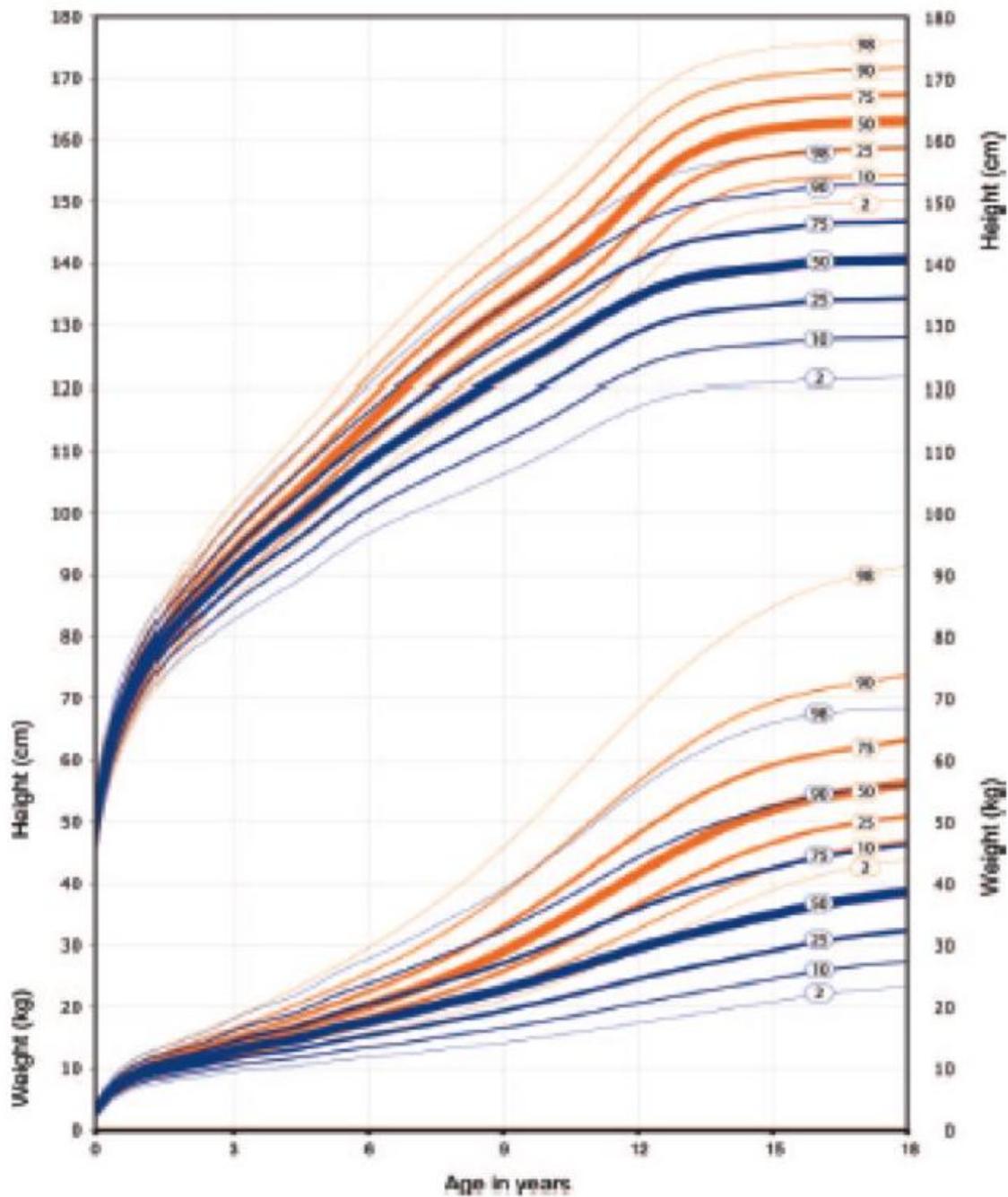
| <i>Domaine 1 : Humeur générale</i>   |   |   |   |
|--|---|---|---|
| 1. Changements brutaux d'humeur  | 0 | 1 | 2 |
| 2. Accès de cris sans raison apparente pendant la journée  |   |   |   |
| 3. Accès de tristesse / repli sur elle sans raison apparente   |   |   |   |
| 4. Accès de pleurs inconsolables sans raison apparente   |   |   |   |
| 5. Phase d'irritabilité sans raison apparente  |   |   |   |
| 6. Cris intenses pendant de longues périodes sans pouvoir être consolée                                |   |   |   |
| 7. Elle se comporte moins bien que d'habitude, certains jours, certaines périodes                      |   |   |   |
| 8. Vocalise sans raison apparente  |   |   |   |
| <i>Domaine 2 : Problèmes respiratoires</i>   |   |   |   |
| 9. Elle retient sa respiration parfois   |   |   |   |
| 10. Elle avale de l'air  |   |   |   |
| 11. Elle a l'abdomen plein d'air, parfois douloureux   |   |   |   |
| 12. Elle a des périodes où elle respire vite et profondément   |   |   |   |
| 13. L'air ou la salive sont expulsés de la bouche avec force   |   |   |   |
| <i>Domaine 3 : Comportement des mains</i>  |   |   |   |
| 14. N'utilise pas ses mains pour une préhension volontaire   |   |   |   |
| 15. Répertoire restreint des mouvements des mains  |   |   |   |
| 16. Mouvements des mains uniformes et monotones  |   |   |   |
| 17. Le temps passé à regarder les objets est supérieur à celui passé à prendre ou manipuler les objets |   |   |   |
| 18. A des difficultés à interrompre ou stopper les mouvements des mains répétitifs                     |   |   |   |
| 19. Fait des siestes fréquentes pendant la journée   |   |   |   |
| <i>Domaine 4 : Mouvements répétés de la face</i>   |   |   |   |
| 20. Fait des grimaces avec la bouche   |   |   |   |
| 21. Fait des mouvements répétitifs avec la langue  |   |   |   |
| 22. Fait des expressions de grimace avec le visage   |   |   |   |
| <i>Domaine 5 : Mouvements du corps et visage sans expression</i>                                       |   |   |   |
| 23. Balancements du tronc de façon répétitive  |   |   |   |
| 24. Visage sans expression   |   |   |   |
| 25. Se balance lorsque les mains sont bloquées   |   |   |   |
| 26. Semble regarder à travers les personnes à distance   |   |   |   |
| 27. Utilise la fixation visuelle pour exprimer ses sentiments, ses souhaits et ses besoins             |   |   |   |
| 28. Tendance à mettre ses mains sur la ligne médiane au niveau du menton ou du thorax                  |   |   |   |
| <i>Domaine 6 : Comportements nocturnes</i>   |   |   |   |
| 29. Accès de cris sans raison apparente pendant la nuit  |   |   |   |
| 30. Accès de pleurs inconsolables sans raison apparente pendant la nuit                                |   |   |   |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| 31. Accès de rires sans raison apparente pendant la nuit                                       |  |  |  |
| <i>Domaine 7 : Anxiété/Terreur</i>   |  |  |  |
| 32. Accès de panique apparente   |  |  |  |
| 33. Accès de terreur/anxiété dans des situations non familières                                |  |  |  |
| 34. Semble effrayée quand il y a des changements soudains de la position du corps              |  |  |  |
| 35. Certaines parties du corps sont par moment maintenues rigides                              |  |  |  |
| <i>Domaine 8 : Station debout / assise</i>   |  |  |  |
| 36. Marche avec les jambes raides  |  |  |  |
| 37. Bien qu'elle tienne debout seule, elle cherche à s'appuyer sur des objets ou des personnes |  |  |  |
| <i>Domaine 9 : Comportements sans domaine</i>  |  |  |  |
| 38. Accès de rire sans raison apparente dans la journée  |  |  |  |
| 39. Change la direction du regard avec une rotation horizontale lente de la tête               |  |  |  |
| 40. Fait des mouvements répétitifs avec les mains séparées                                     |  |  |  |
| 41. Semble isolée  |  |  |  |
| 42. A des blessures de mains en raison des mouvements stéréotypés répétés des mains            |  |  |  |

## Annexe 5. Courbes de croissance

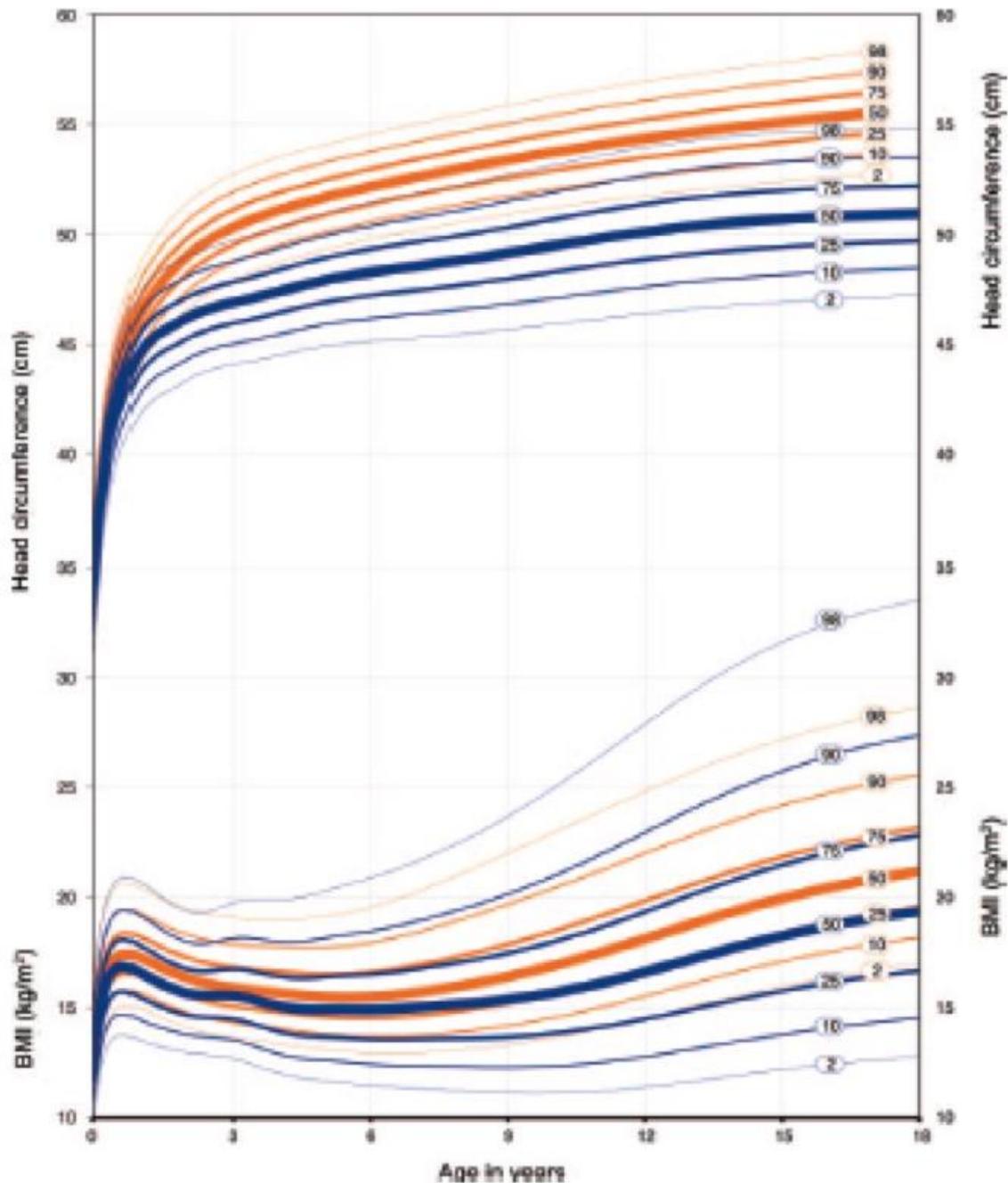
### 1/ Courbes de croissance

1-A Le poids des filles Rett (en bleu) comparé à une population de référence (en orange).  
1-B La taille des filles Rett (en bleu) comparée à une population de référence (en orange).



1-C Le périmètre crânien des filles Rett (en bleu) comparé à une population de référence (en orange). Le périmètre crânien chez les patientes Rett tombe en dessous de la population de référence à partir de l'âge de 1 an).

1-D Le périmètre crânien des filles Rett (en bleu) comparé à une population de référence (en orange). Le BMI moyen est le même que dans la population de référence mais la distribution est plus large.



## 2/ Évaluation nutritionnelle

| <b>Évaluation générale des difficultés alimentaires</b>  |
|--|
| <b>1/ Rythme des évaluations nutritionnelles</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• tous les 6 mois jusqu'à 5 ans</li><li>• tous les 6 mois entre 5 et 12 ans</li><li>• tous les ans à l'adolescence et l'âge adulte</li></ul>  |
| <b>2/ Évaluation nutritionnelle doit inclure</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• rapport de la quantité d'aliments prise</li><li>• les types d'aliments</li><li>• les préférences et tolérances de texture</li><li>• une évaluation diététique cadrée comportant la pesée des aliments et la composition des plats</li></ul> |
| <b>3/ Évaluation du stress pendant les repas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• pour l'aidant ou la famille : le temps du repas</li><li>• par la présence de signes associés : pleurs, grimaces, douleurs</li><li>• par l'évaluation par observation directe ou par vidéo</li></ul>   |
| <b>4/ Évaluation des capacités à manger seul, à marcher et déglutir pendant les repas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• par le compte-rendu de l'aidant ou la famille</li><li>• par l'observation directe ou par vidéo d'un repas</li></ul>  |
| <b>5/ Évaluation des besoins pour une assistance pour</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• le positionnement de l'enfant pendant les repas</li><li>• des équipements spécifiques (couverts, verres...)</li><li>• la modification de la consistance de l'alimentation</li></ul>  |

| <b>Mesures anthropométriques et autres évaluations cliniques</b>  |
|---|
| 1/ Mesures du poids et de la taille systématiques dans l'examen clinique  |
| 2/ un BMI > 25 <sup>e</sup> centile dans la population générale est une bonne cible en pratique clinique (correspondant au 50 <sup>e</sup> centile chez les enfants Rett)   |
| 3/ Les mesures de poids et de taille doivent être reportées autant que possible sur des courbes standards et spécifiques du syndrome de Rett  |
| 4/ Un examen bucco-dentaire pour évaluer la bonne santé bucco-dentaire des patients est nécessaire en raison de son impact sur la prise alimentaire   |
| <b>5/ Bilan biologique recommandé</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hémoglobine, Ferritine, Numération Formule Sanguine, Albumine, Préalbumine, Protidémie, Ionogramme sanguin, Créatinine</li><li>• 25 OH, Vitamine D, Calcium, Phosphore, Phosphatase Alcaline, Calciurie et Créatininurie sur une miction (avec calcul du ration calcium/créatinine)</li></ul> <b>Si le BMI &lt; 25th centile ou prise d'antiépileptiques</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vitamine B12 et folate</li></ul>                             |
| <b>6/ Si le patient reçoit plus de 50% de ses apports caloriques par voie entérale (sonde entérale ou gastrostomie),</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hémoglobine, Ferritine, Numération Formule Sanguine</li><li>• Albumine, Protidémie, Ionogramme sanguin, Urée, Créatinine,</li><li>• Bilan hépatique complet</li><li>• 25 OH, Vitamine D, Calcium, Phosphore, Phosphatase Alcaline, Magnésium, Calciurie et Créatininurie sur une miction (avec calcul du ration calcium/créatinine)</li><li>• Vitamine B12 et folate</li></ul> |

| <b>Évaluation des moyens pour augmenter les apports caloriques</b>   |
|--|
| 1/ L'évaluation des besoins nutritionnels doit être réalisée de façon individuelle et adaptée à chaque patient                                   |
| 2/ Le meilleur indicateur des besoins caloriques peut être déduit en comparant les apports caloriques actuels et plusieurs mesures de croissance |
| 3/ Si le patient est en dessous du poids attendu pour l'âge, augmenter les apports caloriques jusqu'à ce que le poids cible soit atteint         |
| 4/ Pour augmenter les calories, donner de fréquents snacks de suppléments nutritionnels hypercaloriques  |
| 5/ Il n'y a aucune évidence que le régime sans gluten soit associé à une amélioration de la croissance des enfants Rett                          |
| 6/ Il n'y a aucune évidence que le régime sans lactose soit associé à une amélioration de la croissance des enfants Rett                         |

| <b>Facteurs guidant l'indication d'une alimentation entérale</b>   |
|--|
| <p>1/ Les bénéfices d'une gastrostomie incluent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la diminution du nombre et de la durée de repas</li> <li>• la réduction du nombre de pneumopathies de déglutition</li> <li>• l'amélioration globale de la qualité de vie de l'enfant</li> </ul>   |
| <p>2/ Les indications d'une gastrostomie incluent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la prise de poids insuffisante malgré une augmentation des apports caloriques</li> <li>• les troubles de déglutition avec risque majeur de fausses-routes</li> <li>• les repas anormalement longs, sources de stress pour l'enfant et sa famille</li> </ul> |

# Références bibliographique

Diagnostic clinique et moléculaire, classification, conseil génétique

Rett, A. (1966). "[On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood]." Wien Med Wochenschr **116**(37): 723-726.

Hagberg, B., J. Aicardi, K. Dias and O. Ramos (1983). "A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases." Ann Neurol **14**(4): 471-479.

Leonard, H., S. Cobb and J. Downs (2017). "Clinical and biological progress over 50 years in Rett syndrome." Nat Rev Neurol **13**(1): 37-51.

Ehrhart, F., S. L. Coort, E. Cirillo, E. Smeets, C. T. Evelo and L. M. Curfs (2016). "Rett syndrome - biological pathways leading from MECP2 to disorder phenotypes." Orphanet J Rare Dis **11**(1): 158.

Knight, V. M., P. S. Horn, D. L. Gilbert and S. M. Standridge (2016). "The Clinical Predictors That Facilitate a Clinician's Decision to Order Genetic Testing for Rett Syndrome." Pediatr Neurol **63**: 66-70.

Tarquinio, D. C., W. Hou, J. L. Neul, J. B. Lane, K. V. Barnes, H. M. O'Leary, N. M. Bruck, W. E. Kaufmann, K. J. Motil, D. G. Glaze, S. A. Skinner, F. Annese, L. Baggett, J. O. Barrish, S. P. Geerts and A. K.

Percy (2015). "Age of diagnosis in Rett syndrome: patterns of recognition among diagnosticians and risk factors for late diagnosis." Pediatr Neurol **52**(6): 585-591 e582.

Segawa, M. and Y. Nomura (2005). "Rett syndrome." Curr Opin Neurol **18**(2): 97-104.

Hagberg, B., F. Goutieres, F. Hanefeld, A. Rett and J. Wilson (1985). "Rett syndrome: criteria for inclusion and exclusion." Brain Dev **7**(3): 372-373.

(1988). "Diagnostic criteria for Rett syndrome. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group." Ann Neurol **23**(4): 425-428.

Hagberg, B., F. Hanefeld, A. Percy and O. Skjeldal (2002). "An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001." Eur J Paediatr Neurol **6**(5): 293-297.

Neul, J. L., W. E. Kaufmann, D. G. Glaze, J. Christodoulou, A. J. Clarke, N. Bahi-Buisson, H. Leonard, M. E. Bailey, N. C. Schanen, M. Zappella, A. Renieri, P. Huppke, A. K. Percy and C. RettSearch (2010). "Rett syndrome: revised diagnostic criteria

---

Centre de référence Déficiences intellectuelles de causes rares

Centre de référence des Anomalies du développement & syndromes malformatifs de l'interrégion Est

Avril 2017

- and nomenclature." Ann Neurol **68**(6): 944-950.
- Naidu, S., M. Murphy, H. W. Moser and A. Rett (1986). "Rett syndrome--natural history in 70 cases." Am J Med Genet Suppl **1**: 61-72.
- Kerr, A. M. and J. B. Stephenson (1986). "A study of the natural history of Rett syndrome in 23 girls." Am J Med Genet Suppl **1**: 77-83.
- Hagberg, B. and I. Witt-Engerstrom (1986). "Rett syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence." Am J Med Genet Suppl **1**: 47-59.
- Leonard, H. and C. Bower (1998). "Is the girl with Rett syndrome normal at birth?" Dev Med Child Neurol **40**(2): 115-121.
- Hagberg, G., Y. Stenbom and I. W. Engerstrom (2001). "Head growth in Rett syndrome." Brain Dev **23** **Suppl** **1**: S227-229.
- Kerr, A. M., Y. Nomura, D. Armstrong, M. Anvret, P. V. Belichenko, S. Budden, H. Cass, J. Christodoulou, A. Clarke, C. Ellaway, M. d'Esposito, U. Francke, M. Hulten, P. Julu, H. Leonard, S. Naidu, C. Schanen, T. Webb, I. W. Engerstrom, Y. Yamashita and M. Segawa (2001). "Guidelines for reporting clinical features in cases with MECP2 mutations." Brain Dev **23**(4): 208-211.
- Amir, R. E., I. B. Van den Veyver, M. Wan, C. Q. Tran, U. Francke and H. Y. Zoghbi (1999). "Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2." Nat Genet **23**(2): 185-188.
- Amir, R. E., I. B. Van den Veyver, R. Schultz, D. M. Malicki, C. Q. Tran, E. J. Dahle, A. Philippi, L. Timar, A. K. Percy, K. J. Motil, O. Lichtarge, E. O. Smith, D. G. Glaze and H. Y. Zoghbi (2000). "Influence of mutation type and X chromosome inactivation on Rett syndrome phenotypes." Ann Neurol **47**(5): 670-679.
- Fabio, R. A., B. Colombo, S. Russo, F. Cogliati, M. Masciadri, S. Foglia, A. Antonietti and D. Tavian (2014). "Recent insights into genotype-phenotype relationships in patients with Rett syndrome using a fine grain scale." Res Dev Disabil **35**(11): 2976-2986.
- Cuddapah, V. A., R. B. Pillai, K. V. Shekar, J. B. Lane, K. J. Motil, S. A. Skinner, D. C. Tarquinio, D. G. Glaze, G. McGwin, W. E. Kaufmann, A. K. Percy, J. L. Neul and M. L. Olsen (2014). "Methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) mutation type is associated with disease severity in Rett syndrome." J Med Genet **51**(3): 152-158.
- Percy, A. K. (2001). "Rett syndrome: clinical correlates of the newly discovered gene." Brain Dev **23** **Suppl** **1**: S202-205.
- Monros, E., J. Armstrong, E. Aibar, P. Poo, I. Canos and M. Pineda (2001). "Rett syndrome in Spain: mutation analysis and clinical correlations." Brain Dev **23** **Suppl** **1**: S251-253.
- Colvin, L., S. Fyfe, S. Leonard, T. Schiavello, C. Ellaway, N. De Klerk, J. Christodoulou, M. Msall and H. Leonard (2003). "Describing the phenotype in Rett syndrome using a

- population database." Arch Dis Child **88**(1): 38-43.
- Archer, H., J. Evans, H. Leonard, L. Colvin, D. Ravine, J. Christodoulou, S. Williamson, T. Charman, M. E. Bailey, J. Sampson, N. de Klerk and A. Clarke (2007). "Correlation between clinical severity in patients with Rett syndrome with a p.R168X or p.T158M MECP2 mutation, and the direction and degree of skewing of X-chromosome inactivation." J Med Genet **44**(2): 148-152.
- Bebbington, A., A. Anderson, D. Ravine, S. Fyfe, M. Pineda, N. de Klerk, B. Ben-Zeev, N. Yatawara, A. Percy, W. E. Kaufmann and H. Leonard (2008). "Investigating genotype-phenotype relationships in Rett syndrome using an international data set." Neurology **70**(11): 868-875.
- Neul, J. L., P. Fang, J. Barrish, J. Lane, E. B. Caeg, E. O. Smith, H. Zoghbi, A. Percy and D. G. Glaze (2008). "Specific mutations in methyl-CpG-binding protein 2 confer different severity in Rett syndrome." Neurology **70**(16): 1313-1321.
- Zeev, B. B., A. Bebbington, G. Ho, H. Leonard, N. de Klerk, E. Gak, M. Vecsler and J. Christodoulou (2009). "The common BDNF polymorphism may be a modifier of disease severity in Rett syndrome." Neurology **72**(14): 1242-1247.
- Nectoux, J., N. Bahi-Buisson, I. Guellec, J. Coste, N. De Roux, H. Rosas, M. Tardieu, J. Chelly and T. Bienvenu (2008). "The p.Val66Met polymorphism in the BDNF gene protects against early seizures in Rett syndrome." Neurology **70**(22 Pt 2): 2145-2151.
- Goutieres, F. and J. Aicardi (1986). "Atypical forms of Rett syndrome." Am J Med Genet Suppl **1**: 183-194.
- Zappella, M. (1992). "The Rett girls with preserved speech." Brain Dev **14**(2): 98-101.
- Hagberg, B. A. and O. H. Skjeldal (1994). "Rett variants: a suggested model for inclusion criteria." Pediatr Neurol **11**(1): 5-11.
- Hagberg, B. (1995). "Clinical delineation of Rett syndrome variants." Neuropediatrics **26**(2): 62.
- Bahi-Buisson, N., A. Kaminska, N. Boddaert, M. Rio, A. Afenjar, M. Gerard, F. Giuliano, J. Motte, D. Heron, M. A. Morel, P. Plouin, C. Richelme, V. des Portes, O. Dulac, C. Philippe, C. Chiron, R. Nabbout and T. Bienvenu (2008). "The three stages of epilepsy in patients with CDKL5 mutations." Epilepsia **49**(6): 1027-1037.
- Bahi-Buisson, N., J. Nectoux, H. Rosas-Vargas, M. Milh, N. Boddaert, B. Girard, C. Cances, D. Ville, A. Afenjar, M. Rio, D. Heron, M. A. N'Guyen Morel, A. Arzimanoglou, C. Philippe, P. Jonveaux, J. Chelly and T. Bienvenu (2008). "Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations." Brain **131**(Pt 10): 2647-2661.
- Fehr, S., M. Wilson, J. Downs, S. Williams, A. Murgia, S. Sartori, M. Vecchi, G. Ho, R. Polli, S. Psoni, X. Bao, N. de Klerk, H. Leonard and J. Christodoulou (2013). "The CDKL5 disorder is an independent clinical entity associated with early-onset

encephalopathy." Eur J Hum Genet **21**(3): 266-273.

Fehr, S., K. Wong, R. Chin, S. Williams, N. de Klerk, D. Forbes, R. Krishnaraj, J. Christodoulou, J. Downs and H. Leonard (2016). "Seizure variables and their relationship to genotype and functional abilities in the CDKL5 disorder." Neurology **87**(21): 2206-2213.

Fehr, S., J. Downs, G. Ho, N. de Klerk, D. Forbes, J. Christodoulou, S. Williams and H. Leonard (2016). "Functional abilities in children and adults with the CDKL5 disorder." Am J Med Genet A **170**(11): 2860-2869.

Mangatt, M., K. Wong, B. Anderson, A. Epstein, S. Hodgetts, H. Leonard and J. Downs (2016). "Prevalence and onset of comorbidities in the CDKL5 disorder differ from Rett syndrome." Orphanet J Rare Dis **11**: 39.

Weaving, L. S., J. Christodoulou, S. L. Williamson, K. L. Friend, O. L. McKenzie, H. Archer, J. Evans, A. Clarke, G. J. Pelka, P. P. Tam, C. Watson, H. Lahooti, C. J. Ellaway, B. Bennetts, H. Leonard and J. Gecz (2004). "Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation." Am J Hum Genet **75**(6): 1079-1093.

Papandreou, A., R. B. Schneider, E. F. Augustine, J. Ng, K. Mankad, E. Meyer, A. McTague, A. Ngoh, C. Hemingway, R. Robinson, S. M. Varadkar, M. Kinali, V. Salpietro, M. C. O'Driscoll, S. N. Basheer, R. I. Webster, S. S. Mohammad, S. Pula,

M. McGowan, N. Trump, L. Jenkins, F. Elmslie, R. H. Scott, J. A. Hurst, B. Perez-Duenas, A. R. Paciorkowski and M. A. Kurian (2016). "Delineation of the movement disorders associated with FOXP1 mutations." Neurology **86**(19): 1794-1800.

Cellini, E., A. Vignoli, T. Pisano, M. Falchi, A. Molinaro, P. Accorsi, A. Bontacchio, L. Pinelli, L. Giordano, R. Guerrini and F. S. S. Group (2016). "The hyperkinetic movement disorder of FOXP1-related epileptic-dyskinetic encephalopathy." Dev Med Child Neurol **58**(1): 93-97.

Florian, C., N. Bahi-Buisson and T. Bienvenu (2012). "FOXP1-Related Disorders: From Clinical Description to Molecular Genetics." Mol Syndromol **2**(3-5): 153-163.

Kortum, F., S. Das, M. Flindt, D. J. Morris-Rosendahl, I. Stefanova, A. Goldstein, D. Horn, E. Klopocki, G. Kluger, P. Martin, A. Rauch, A. Roumer, S. Saitta, L. E. Walsh, D. Wieczorek, G. Uyanik, K. Kutsche and W. B. Dobyns (2011). "The core FOXP1 syndrome phenotype consists of postnatal microcephaly, severe mental retardation, absent language, dyskinesia, and corpus callosum hypogenesis." J Med Genet **48**(6): 396-406.

Philippe, C., D. Amsellem, C. Francannet, L. Lambert, A. Saunier, F. Verneau and P. Jonveaux (2010). "Phenotypic variability in Rett syndrome associated with FOXP1 mutations in females." J Med Genet **47**(1): 59-65.

Ariani, F., G. Hayek, D. Rondinella, R. Artuso, M. A. Mencarelli, A. Spanhol-

- Rosseto, M. Pollazzon, S. Buoni, O. Spiga, S. Ricciardi, I. Meloni, I. Longo, F. Mari, V. Broccoli, M. Zappella and A. Renieri (2008). "FOXP1 is responsible for the congenital variant of Rett syndrome." Am J Hum Genet **83**(1): 89-93.
- Urbanowicz, A., J. Downs, S. Girdler, N. Ciccone and H. Leonard (2015). "Aspects of speech-language abilities are influenced by MECP2 mutation type in girls with Rett syndrome." Am J Med Genet A **167A**(2): 354-362.
- Marschik, P. B., R. Vollmann, K. D. Bartl-Pokorny, V. A. Green, L. van der Meer, T. Wolin and C. Einspieler (2014). "Developmental profile of speech-language and communicative functions in an individual with the preserved speech variant of Rett syndrome." Dev Neurorehabil **17**(4): 284-290.
- Zappella, M., I. Meloni, I. Longo, G. Hayek and A. Renieri (2001). "Preserved speech variants of the Rett syndrome: molecular and clinical analysis." Am J Med Genet **104**(1): 14-22.
- Renieri, A., F. Mari, M. A. Mencarelli, E. Scala, F. Ariani, I. Longo, I. Meloni, G. Cevenini, G. Pini, G. Hayek and M. Zappella (2009). "Diagnostic criteria for the Zappella variant of Rett syndrome (the preserved speech variant)." Brain Dev **31**(3): 208-216.
- De Bona, C., M. Zappella, G. Hayek, I. Meloni, F. Vitelli, M. Bruttini, R. Cusano, P. Loffredo, I. Longo and A. Renieri (2000). "Preserved speech variant is allelic of classic Rett syndrome." Eur J Hum Genet **8**(5): 325-330.
- Olson, H. E., D. Tambunan, C. LaCoursiere, M. Goldenberg, R. Pinsky, E. Martin, E. Ho, O. Khwaja, W. E. Kaufmann and A. Poduri (2015). "Mutations in epilepsy and intellectual disability genes in patients with features of Rett syndrome." Am J Med Genet A **167A**(9): 2017-2025.
- Romaniello, R., F. Saettini, E. Panzeri, F. Arrigoni, M. T. Bassi and R. Borgatti (2015). "A de-novo STXBP1 gene mutation in a patient showing the Rett syndrome phenotype." Neuroreport **26**(5): 254-257.
- Lopes, F., M. Barbosa, A. Aneur, G. Soares, J. de Sa, A. I. Dias, G. Oliveira, P. Cabral, T. Temudo, E. Calado, I. F. Cruz, J. P. Vieira, R. Oliveira, S. Esteves, S. Sauer, I. Jonasson, A. C. Syvanen, U. Gyllensten, D. Pinto and P. Maciel (2016). "Identification of novel genetic causes of Rett syndrome-like phenotypes." J Med Genet **53**(3): 190-199.
- Gold, W. A. and J. Christodoulou (2015). "The Utility of Next-Generation Sequencing in Gene Discovery for Mutation-Negative Patients with Rett Syndrome." Front Cell Neurosci **9**: 266.
- Marangi, G. and M. Zollino (2015). "Pitt-Hopkins Syndrome and Differential Diagnosis: A Molecular and Clinical Challenge." J Pediatr Genet **4**(3): 168-176.
- Armani, R., H. Archer, A. Clarke, P. Vasudevan, C. Zweier, G. Ho, S. Williamson, D. Cloosterman, N. Yang and J. Christodoulou (2012). "Transcription factor 4 and myocyte

enhancer factor 2C mutations are not common causes of Rett syndrome." Am J Med Genet A **158A**(4): 713-719.

Willemsen, M. H., J. H. Rensen, H. M. van Schrojenstein-Lantman de Valk, B. C. Hamel and T. Kleefstra (2012). "Adult Phenotypes in Angelman- and Rett-Like Syndromes." Mol Syndromol **2**(3-5): 217-234.

Jedele, K. B. (2007). "The overlapping spectrum of rett and angelman syndromes: a clinical review." Semin Pediatr Neurol **14**(3): 108-117.

Ellaway, C., T. Buchholz, A. Smith, H. Leonard and J. Christodoulou (1998). "Rett syndrome: significant clinical overlap with Angelman syndrome but not with methylation status." J Child Neurol **13**(9): 448-451.

Lambert, L., T. Bienvenu, L. Allou, M. Valduga, B. Echenne, B. Diebold, C. Mignot, D. Heron, V. Roth, A. Saunier, A. Moustaine, P. Jonveaux and C. Philippe (2012). "MEF2C mutations are a rare cause of Rett or severe Rett-like encephalopathies." Clin Genet **82**(5): 499-501.

### Comorbidités neurologiques

Tarquinio, D. C., W. Hou, A. Berg, W. E. Kaufmann, J. B. Lane, S. A. Skinner, K. J. Motil, J. L. Neul, A. K. Percy and D. G. Glaze (2017). "Longitudinal course of epilepsy in Rett syndrome and related disorders." Brain **140**(Pt 2): 306-318.

Vignoli, A., M. N. Savini, M. S. Nowbut, A. Peron, K. Turner, F. La Briola and M. P. Canevini (2017). "Effectiveness and tolerability of antiepileptic drugs in 104 girls with Rett syndrome." Epilepsy Behav **66**: 27-33.

Bao, X., J. Downs, K. Wong, S. Williams and H. Leonard (2013). "Using a large international sample to investigate epilepsy in Rett syndrome." Dev Med Child Neurol **55**(6): 553-558.

Nissenkorn, A., R. S. Levy-Drummer, O. Bondi, A. Renieri, L. Villard, F. Mari, M. A. Mencarelli, C. Lo Rizzo, I. Meloni, M. Pineda, J. Armstrong, A.

Clarke, N. Bahi-Buisson, B. V. Mejaski, M. Djuric, D. Craiu, A. Djukic, G. Pini, A. M. Bisgaard, B. Melegh, A. Vignoli, S. Russo, C. Anghelescu, E. Veneselli, J. Hayek and B. Ben-Zeev (2015). "Epilepsy in Rett syndrome--lessons from the Rett networked database." Epilepsia **56**(4): 569-576.

Glaze, D. G., A. K. Percy, S. Skinner, K. J. Motil, J. L. Neul, J. O. Barrish, J. B. Lane, S. P. Geerts, F. Annese, J. Graham, L. McNair and H. S. Lee (2010). "Epilepsy and the natural history of Rett syndrome." Neurology **74**(11): 909-912.

Buoni, S., R. Zannolli, C. D. Felice, S. Saponari, M. Strambi, M. T. Dotti, E. Castrucci, L. Corbini, A. Orsi and J. Hayek (2008). "Drug-resistant epilepsy and epileptic phenotype-EEG association in MECP2 mutated Rett syndrome." Clin Neurophysiol **119**(11): 2455-2458.

- Bahi-Buisson, N., I. Guellec, R. Nabbout, A. Guet, G. Nguyen, O. Dulac and C. Chiron (2008). "Parental view of epilepsy in Rett Syndrome." Brain Dev **30**(2): 126-130.
- Jian, L., L. Nagarajan, N. de Klerk, D. Ravine, C. Bower, A. Anderson, S. Williamson, J. Christodoulou and H. Leonard (2006). "Predictors of seizure onset in Rett syndrome." J Pediatr **149**(4): 542-547.
- Wilfong, A. A. and R. J. Schultz (2006). "Vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy in Rett syndrome." Dev Med Child Neurol **48**(8): 683-686.
- d'Orsi, G., M. Trivisano, C. Luisi, V. Demaio, M. T. Di Claudio, M. G. Pascarella, V. Scirucchio, D. Galeone, A. La Neve, F. Scarpelli, T. Calvario, M. Minervini, L. La Selva and L. M. Specchio (2012). "Epileptic seizures, movement disorders, and breathing disturbances in Rett syndrome: diagnostic relevance of video-polygraphy." Epilepsy Behav **25**(3): 401-407.
- Cooper, R. A., A. M. Kerr and P. M. Amos (1998). "Rett syndrome: critical examination of clinical features, serial EEG and video-monitoring in understanding and management." Eur J Paediatr Neurol **2**(3): 127-135.
- Glaze, D. G., R. J. Schultz and J. D. Frost (1998). "Rett syndrome: characterization of seizures versus non-seizures." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **106**(1): 79-83.
- Moser, S. J., P. Weber and J. Lutschg (2007). "Rett syndrome: clinical and electrophysiologic aspects." Pediatr Neurol **36**(2): 95-100.
- Glaze, D. G. (2005). "Neurophysiology of Rett syndrome." J Child Neurol **20**(9): 740-746.
- Glaze, D. G. (2002). "Neurophysiology of Rett syndrome." Ment Retard Dev Disabil Res Rev **8**(2): 66-71.
- Nomura, Y. (2001). "Neurophysiology of Rett syndrome." Brain Dev **23 Suppl 1**: S50-57.
- Bader, G. G., I. Witt-Engerstrom and B. Hagberg (1989). "Neurophysiological findings in the Rett syndrome, II: Visual and auditory brainstem, middle and late evoked responses." Brain Dev **11**(2): 110-114.
- Bader, G. G., I. Witt-Engerstrom and B. Hagberg (1989). "Neurophysiological findings in the Rett syndrome, I: EMG, conduction velocity, EEG and somatosensory-evoked potential studies." Brain Dev **11**(2): 102-109.
- Barnes, K. V., F. R. Coughlin, H. M. O'Leary, N. Bruck, G. A. Bazin, E. B. Beinecke, A. C. Walco, N. G. Cantwell and W. E. Kaufmann (2015). "Anxiety-like behavior in Rett syndrome: characteristics and assessment by anxiety scales." J Neurodev Disord **7**(1): 30.
- Cianfaglione, R., A. Clarke, M. Kerr, R. P. Hastings, C. Oliver and D. Felce (2016). "Ageing in Rett syndrome." J Intellect Disabil Res **60**(2): 182-190.
- Cianfaglione, R., A. Clarke, M. Kerr, R. P. Hastings, C. Oliver, J. Moss, M. Heald and D. Felce (2015). "A national survey of Rett syndrome: behavioural characteristics." J Neurodev Disord **7**(1): 11.

---

Centre de référence Déficiences intellectuelles de causes rares

Centre de référence des Anomalies du développement & syndromes malformatifs de l'interrégion Est

Avril 2017

- Halbach, N. S., E. E. Smeets, C. T. Schrandner-Stumpel, H. H. van Schrojenstein Lantman de Valk, M. A. Maaskant and L. M. Curfs (2008). "Aging in people with specific genetic syndromes: Rett syndrome." Am J Med Genet A **146A**(15): 1925-1932.
- Cass, H., S. Reilly, L. Owen, A. Wisbeach, L. Weekes, V. Slonims, T. Wigram and T. Charman (2003). "Findings from a multidisciplinary clinical case series of females with Rett syndrome." Dev Med Child Neurol **45**(5): 325-337.
- Mount, R. H., R. P. Hastings, S. Reilly, H. Cass and T. Charman (2001). "Behavioural and emotional features in Rett syndrome." Disabil Rehabil **23**(3-4): 129-138.
- Coleman, M., J. Brubaker, K. Hunter and G. Smith (1988). "Rett syndrome: a survey of North American patients." J Ment Defic Res **32 ( Pt 2)**: 117-124.
- Sansom, D., V. H. Krishnan, J. Corbett and A. Kerr (1993). "Emotional and behavioural aspects of Rett syndrome." Dev Med Child Neurol **35**(4): 340-345.
- Kaufmann, W. E., E. Tierney, C. A. Rohde, M. C. Suarez-Pedraza, M. A. Clarke, C. F. Salorio, G. Bibat, I. Bukelis, D. Naram, D. C. Lanham and S. Naidu (2012). "Social impairments in Rett syndrome: characteristics and relationship with clinical severity." J Intellect Disabil Res **56**(3): 233-247.
- Elian, M. and M. R. N. de (1996). "Observations on hand movements in Rett syndrome: a pilot study." Acta Neurol Scand **94**(3): 212-214.
- Temudo, T., E. Ramos, K. Dias, C. Barbot, J. P. Vieira, A. Moreira, E. Calado, I. Carrilho, G. Oliveira, A. Levy, M. Fonseca, A. Cabral, P. Cabral, J. P. Monteiro, L. Borges, R. Gomes, M. Santos, J. Sequeiros and P. Maciel (2008). "Movement disorders in Rett syndrome: an analysis of 60 patients with detected MECP2 mutation and correlation with mutation type." Mov Disord **23**(10): 1384-1390.
- Temudo, T., P. Oliveira, M. Santos, K. Dias, J. Vieira, A. Moreira, E. Calado, I. Carrilho, G. Oliveira, A. Levy, C. Barbot, M. Fonseca, A. Cabral, A. Dias, P. Cabral, J. Monteiro, L. Borges, R. Gomes, C. Barbosa, G. Mira, F. Eusebio, M. Santos, J. Sequeiros and P. Maciel (2007). "Stereotypies in Rett syndrome: analysis of 83 patients with and without detected MECP2 mutations." Neurology **68**(15): 1183-1187.
- Goldman, S. and T. Temudo (2012). "Hand stereotypies distinguish Rett syndrome from autism disorder." Mov Disord **27**(8): 1060-1062.
- Vignoli, A., F. La Briola and M. P. Canevini (2009). "Evolution of stereotypies in adolescents and women with Rett syndrome." Mov Disord **24**(9): 1379-1383.
- FitzGerald, P. M., J. Jankovic, D. G. Glaze, R. Schultz and A. K. Percy (1990). "Extrapyramidal involvement in Rett's syndrome." Neurology **40**(2): 293-295.
- FitzGerald, P. M., J. Jankovic and A. K. Percy (1990). "Rett syndrome and associated movement disorders." Mov Disord **5**(3): 195-202.
- Nomura, Y. and M. Segawa (1992). "Motor symptoms of the Rett

Centre de référence Déficiences intellectuelles de causes rares

Centre de référence des Anomalies du développement & syndromes malformatifs de l'interrégion Est

Avril 2017

syndrome: abnormal muscle tone, posture, locomotion and stereotyped movement." Brain Dev **14** **Suppl**: S21-28.

Nomura, Y. and M. Segawa (1990). "Characteristics of motor disturbances of the Rett syndrome." Brain Dev **12**(1): 27-30.

Aron, M. (1990). "The use and effectiveness of elbow splints in the Rett syndrome." Brain Dev **12**(1): 162-163.

Tuten, H. and J. Miedaner (1989). "Effect of hand splints on stereotypic hand behavior of girls with Rett syndrome: a replication study." Phys Ther **69**(12): 1099-1103.

### **Comportement moteur, utilisation des mains, capacités de communication dans le syndrome de Rett**

Neul, J. L., J. B. Lane, H. S. Lee, S. Geerts, J. O. Barrish, F. Annese, L. M. Baggett, K. Barnes, S. A. Skinner, K. J. Motil, D. G. Glaze, W. E. Kaufmann and A. K. Percy (2014). "Developmental delay in Rett syndrome: data from the natural history study." J Neurodev Disord **6**(1): 20.

Anderson, A., K. Wong, P. Jacoby, J. Downs and H. Leonard (2014). "Twenty years of surveillance in Rett syndrome: what does this tell us?" Orphanet J Rare Dis **9**: 87.

Vignoli, A., F. La Briola, A. Peron, K. Turner, M. Savini, F. Cogliati, S. Russo and M. P. Canevini (2012). "Medical care of adolescents and women with Rett syndrome: an Italian study." Am J Med Genet A **158A**(1): 13-18.

Halbach, N. S., E. E. Smeets, C. Steinbusch, M. A. Maaskant, D. van Waardenburg and L. M. Curfs (2013). "Aging in Rett syndrome: a longitudinal study." Clin Genet **84**(3): 223-229.

Foley, K. R., J. Downs, A. Bebbington, P. Jacoby, S. Girdler, W.

E. Kaufmann and H. Leonard (2011). "Change in gross motor abilities of girls and women with rett syndrome over a 3- to 4-year period." J Child Neurol **26**(10): 1237-1245.

Isaias, I. U., M. Dipaola, M. Michi, A. Marzegan, J. Volkmann, M. L. Rodocanachi Roidi, C. A. Frigo and P. Cavallari (2014). "Gait initiation in children with Rett syndrome." PLoS One **9**(4): e92736.

Downs, J. A., A. Bebbington, P. Jacoby, M. E. Msall, O. McIlroy, S. Fyfe, N. Bahi-Buisson, W. E. Kaufmann and H. Leonard (2008). "Gross motor profile in rett syndrome as determined by video analysis." Neuropediatrics **39**(4): 205-210.

Downs, J., S. Parkinson, S. Ranelli, H. Leonard, P. Diener and M. Lotan (2014). "Perspectives on hand function in girls and women with Rett syndrome." Dev Neurorehabil **17**(3): 210-217.

Downs, J., A. Bebbington, P. Jacoby, A. M. Williams, S. Ghosh, W. E. Kaufmann and H. Leonard (2010). "Level of purposeful hand function as a marker of clinical severity in Rett

Centre de référence Déficiences intellectuelles de causes rares

Centre de référence des Anomalies du développement & syndromes malformatifs de l'interrégion Est

Avril 2017

syndrome." Dev Med Child Neurol **52**(9): 817-823.

Downs, J., A. Bebbington, W. E. Kaufmann and H. Leonard (2011). "Longitudinal hand function in Rett syndrome." J Child Neurol **26**(3): 334-340.

Umansky, R., J. S. Watson, L. Colvin, S. Fyfe, S. Leonard, N. de Klerk and H. Leonard (2003). "Hand preference, extent of laterality, and functional hand use in Rett syndrome." J Child Neurol **18**(7): 481-487.

Urbanowicz, A., N. Ciccone, S. Girdler, H. Leonard and J. Downs (2017). "Choice making in Rett syndrome: a descriptive study using video data." Disabil Rehabil: 1-10.

Djukic, A., S. A. Rose, J. J. Jankowski and J. F. Feldman (2014). "Rett syndrome: recognition of facial expression and its relation to scanning patterns." Pediatr Neurol **51**(5): 650-656.

Rose, S. A., A. Djukic, J. J. Jankowski, J. F. Feldman, I. Fishman and M. Valicenti-McDermott (2013). "Rett syndrome: an eye-tracking study of attention and recognition memory." Dev Med Child Neurol **55**(4): 364-371.

Djukic, A. and M. V. McDermott (2012). "Social preferences in Rett syndrome." Pediatr Neurol **46**(4): 240-242.

## Comorbidités digestives

Tarquinio, D. C., K. J. Motil, W. Hou, H. S. Lee, D. G. Glaze, S. A. Skinner, J. L. Neul, F. Annese, L. McNair, J. O. Barrish, S. P. Geerts, J. B. Lane and A. K. Percy (2012). "Growth failure and outcome in Rett syndrome: specific growth references." Neurology **79**(16): 1653-1661.

Leonard, H., M. Ravikumara, G. Baikie, N. Naseem, C. Ellaway, A. Percy, S. Abraham, S. Geerts, J. Lane, M. Jones, K. Bathgate, J. Downs and R. Telethon Institute for Child Health (2013). "Assessment and management of nutrition and growth in Rett syndrome." J Pediatr Gastroenterol Nutr **57**(4): 451-460.

Oddy, W. H., K. G. Webb, G. Baikie, S. M. Thompson, S. Reilly, S. D. Fyfe, D. Young, A. M. Anderson and H. Leonard (2007). "Feeding

experiences and growth status in a Rett syndrome population." J Pediatr Gastroenterol Nutr **45**(5): 582-590.

Baikie, G., M. Ravikumara, J. Downs, N. Naseem, K. Wong, A. Percy, J. Lane, B. Weiss, C. Ellaway, K. Bathgate and H. Leonard (2014). "Gastrointestinal dysmotility in Rett syndrome." J Pediatr Gastroenterol Nutr **58**(2): 237-244.

Motil, K. J., E. Caeg, J. O. Barrish, S. Geerts, J. B. Lane, A. K. Percy, F. Annese, L. McNair, S. A. Skinner, H. S. Lee, J. L. Neul and D. G. Glaze (2012). "Gastrointestinal and nutritional problems occur frequently throughout life in girls and women with Rett syndrome." J Pediatr Gastroenterol Nutr **55**(3): 292-298.

Motil, K. J., M. Morrissey, E. Caeg, J. O. Barrish and D. G. Glaze (2009).

Centre de référence Déficiences intellectuelles de causes rares

Centre de référence des Anomalies du développement & syndromes malformatifs de l'interrégion Est

Avril 2017

"Gastrostomy placement improves height and weight gain in girls with Rett syndrome." J Pediatr Gastroenterol Nutr **49**(2): 237-242.

Downs, J., K. Wong, M. Ravikumara, C. Ellaway, E. J. Elliott, J. Christodoulou, P. Jacoby and H. Leonard (2014). "Experience of gastrostomy using a quality care framework: the example of rett syndrome." Medicine (Baltimore) **93**(28): e328.

Motil, K. J., R. J. Schultz, K. Browning, L. Trautwein and D. G. Glaze (1999). "Oropharyngeal dysfunction and gastroesophageal dysmotility are present in girls and women with Rett syndrome." J Pediatr Gastroenterol Nutr **29**(1): 31-37.

Isaacs, J. S., M. Murdock, J. Lane and A. K. Percy (2003). "Eating difficulties in girls with Rett syndrome compared with other developmental disabilities." J Am Diet Assoc **103**(2): 224-230.

## Troubles osseux et orthopédiques

Jefferson, A., H. Leonard, A. Siafarikas, H. Woodhead, S. Fyfe, L. M. Ward, C. Munns, K. Motil, D. Tarquinio, J. R. Shapiro, T. Brismar, B. Ben-Zeev, A. M. Bisgaard, G. Coppola, C. Ellaway, M. Freiling, S. Geerts, P. Humphreys, M. Jones, J. Lane, G. Larsson, M. Lotan, A. Percy, M. Pineda, S. Skinner, B. Syhler, S. Thompson, B. Weiss, I. Witt Engerstrom and J. Downs (2016). "Clinical Guidelines for Management of Bone Health in Rett Syndrome Based on Expert Consensus and Available Evidence." PLoS One **11**(2): e0146824.

Jefferson, A., S. Fyfe, J. Downs, H. Woodhead, P. Jacoby and H. Leonard (2015). "Longitudinal bone mineral content and density in Rett syndrome and their contributing factors." Bone **74**: 191-198.

Motil, K. J., J. O. Barrish, J. L. Neul and D. G. Glaze (2014). "Low bone mineral mass is associated with decreased bone formation and diet in

girls with Rett syndrome." J Pediatr Gastroenterol Nutr **59**(3): 386-392.

Motil, K. J., J. O. Barrish, J. Lane, S. P. Geerts, F. Annese, L. McNair, A. K. Percy, S. A. Skinner, J. L. Neul and D. G. Glaze (2011). "Vitamin D deficiency is prevalent in girls and women with Rett syndrome." J Pediatr Gastroenterol Nutr **53**(5): 569-574.

Jefferson, A. L., H. J. Woodhead, S. Fyfe, J. Briody, A. Bebbington, B. J. Strauss, P. Jacoby and H. Leonard (2011). "Bone mineral content and density in Rett syndrome and their contributing factors." Pediatr Res **69**(4): 293-298.

Shapiro, J. R., G. Bibat, G. Hiremath, M. E. Blue, S. Hundalani, T. Yablonski, A. Kantipuly, C. Rohde, M. Johnston and S. Naidu (2010). "Bone mass in Rett syndrome: association with clinical parameters and MECP2 mutations." Pediatr Res **68**(5): 446-451.

Hofstaetter, J. G., K. M. Roetzer, P. Krepler, K. Nawrot-Wawrzyniak, T.

- Schwarzbraun, K. Klaushofer and P. Roschger (2010). "Altered bone matrix mineralization in a patient with Rett syndrome." Bone **47**(3): 701-705.
- Motil, K. J., K. J. Ellis, J. O. Barrish, E. Caeg and D. G. Glaze (2008). "Bone mineral content and bone mineral density are lower in older than in younger females with Rett syndrome." Pediatr Res **64**(4): 435-439.
- Downs, J., A. Bebbington, H. Woodhead, P. Jacoby, L. Jian, A. Jefferson and H. Leonard (2008). "Early determinants of fractures in Rett syndrome." Pediatrics **121**(3): 540-546.
- Leonard, H., J. Downs, L. Jian, A. Bebbington, P. Jacoby, L. Nagarajan, D. Ravine and H. Woodhead (2010). "Valproate and risk of fracture in Rett syndrome." Arch Dis Child **95**(6): 444-448.
- Downs, J., I. Torode, K. Wong, C. Ellaway, E. J. Elliott, J. Christodoulou, P. Jacoby, M. R. Thomson, M. T. Izatt, G. N. Askin, B. I. McPhee, C. Bridge, P. Cundy and H. Leonard (2016). "The Natural History of Scoliosis in Females With Rett Syndrome." Spine (Phila Pa 1976) **41**(10): 856-863.
- Downs, J., I. Torode, K. Wong, C. Ellaway, E. J. Elliott, M. T. Izatt, G. N. Askin, B. I. McPhee, P. Cundy, H. Leonard and g. Rett syndrome spinal fusion (2016). "Surgical fusion of early onset severe scoliosis increases survival in Rett syndrome: a cohort study." Dev Med Child Neurol **58**(6): 632-638.
- Downs, J., A. Bergman, P. Carter, A. Anderson, G. M. Palmer, D. Roye, H. van Bosse, A. Bebbington, E. L. Larsson, B. G. Smith, G. Baikie, S. Fyfe and H. Leonard (2009). "Guidelines for management of scoliosis in Rett syndrome patients based on expert consensus and clinical evidence." Spine (Phila Pa 1976) **34**(17): E607-617.
- Percy, A. K., H. S. Lee, J. L. Neul, J. B. Lane, S. A. Skinner, S. P. Geerts, F. Annese, J. Graham, L. McNair, K. J. Motil, J. O. Barrish and D. G. Glaze (2010). "Profiling scoliosis in Rett syndrome." Pediatr Res **67**(4): 435-439.
- Gabos, P. G., M. Inan, M. Thacker and B. Borkhu (2012). "Spinal fusion for scoliosis in Rett syndrome with an emphasis on early postoperative complications." Spine (Phila Pa 1976) **37**(2): E90-94.
- Marr, C., H. Leonard, I. Torode and J. Downs (2015). "Spinal fusion in girls with Rett syndrome: post-operative recovery and family experiences." Child Care Health Dev **41**(6): 1000-1009.
- Downs, J., I. Torode, C. Ellaway, P. Jacoby, C. Bunting, K. Wong, J. Christodoulou and H. Leonard (2016). "Family satisfaction following spinal fusion in Rett syndrome." Dev Neurorehabil **19**(1): 31-37.
- Karmanioulou, I., R. Krishnan, E. Galtrey, S. Cleland and R. Vijayaraghavan (2015). "Perioperative management and outcome of patients with Rett syndrome undergoing scoliosis surgery: a retrospective review." J Anesth **29**(4): 492-498.

Tay, G., H. Graham, H. K. Graham, H. Leonard, D. Reddihough and G. Baikie (2010). "Hip displacement and scoliosis in Rett syndrome - screening

is required." Dev Med Child Neurol **52**(1): 93-98.

### **Dysautonomie – Troubles ventilatoires – Troubles du sommeil - Allongement du QT**

O'Leary, H. M., P. B. Marschik, O. S. Khwaja, E. Ho, K. V. Barnes, T. W. Clarkson, N. M. Bruck and W. E. Kaufmann (2017). "Detecting autonomic response to pain in Rett syndrome." Dev Neurorehabil **20**(2): 108-114.

Wong, K., H. Leonard, P. Jacoby, C. Ellaway and J. Downs (2015). "The trajectories of sleep disturbances in Rett syndrome." J Sleep Res **24**(2): 223-233.

Ramirez, J. M., C. S. Ward and J. L. Neul (2013). "Breathing challenges in Rett syndrome: lessons learned from humans and animal models." Respir Physiol Neurobiol **189**(2): 280-287.

Carotenuto, M., M. Esposito, A. D'Aniello, C. D. Rippa, F. Precenzano, A. Pascotto, C. Bravaccio and M. Elia (2013). "Polysomnographic findings in Rett syndrome: a case-control study." Sleep Breath **17**(1): 93-98.

Hagebeuk, E. E., R. A. van den Bossche and A. W. de Weerd (2013). "Respiratory and sleep disorders in female children with atypical Rett syndrome caused by mutations in the CDKL5 gene." Dev Med Child Neurol **55**(5): 480-484.

Weese-Mayer, D. E., S. P. Lieske, C. M. Boothby, A. S. Kenny, H. L.

Bennett and J. M. Ramirez (2008). "Autonomic dysregulation in young girls with Rett Syndrome during nighttime in-home recordings." Pediatr Pulmonol **43**(11): 1045-1060.

Young, D., L. Nagarajan, N. de Klerk, P. Jacoby, C. Ellaway and H. Leonard (2007). "Sleep problems in Rett syndrome." Brain Dev **29**(10): 609-616.

Julu, P. O., A. M. Kerr, F. Apartopoulos, S. Al-Rawas, I. W. Engerstrom, L. Engerstrom, G. A. Jamal and S. Hansen (2001). "Characterisation of breathing and associated central autonomic dysfunction in the Rett disorder." Arch Dis Child **85**(1): 29-37.

Ellaway, C., J. Peat, H. Leonard and J. Christodoulou (2001). "Sleep dysfunction in Rett syndrome: lack of age related decrease in sleep duration." Brain Dev **23** **Suppl 1**: S101-103.

McArthur, A. J. and S. S. Budden (1998). "Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment." Dev Med Child Neurol **40**(3): 186-192.

Yamashita, Y., T. Matsuishi, Y. Murakami and H. Kato (1999). "Sleep disorder in Rett syndrome and melatonin treatment." Brain Dev **21**(8): 570.

Marcus, C. L., J. L. Carroll, S. A. McColley, G. M. Loughlin, S. Curtis, P. Pyzik and S. Naidu (1994). "Polysomnographic characteristics of patients with Rett syndrome." J Pediatr **125**(2): 218-224.

Ellaway, C. J., G. Sholler, H. Leonard and J. Christodoulou (1999). "Prolonged QT interval in Rett syndrome." Arch Dis Child **80**(5): 470-472.

Guideri, F., M. Acampa, G. Hayek, M. Zappella and T. Di Perri (1999). "Reduced heart rate variability in patients affected with Rett syndrome. A possible explanation for sudden death." Neuropediatrics **30**(3): 146-148.

Sekul, E. A., J. P. Moak, R. J. Schultz, D. G. Glaze, J. K. Dunn and A. K. Percy (1994). "Electrocardiographic findings in Rett syndrome: an explanation for sudden death?" J Pediatr **125**(1): 80-82.

### Anesthésie

Coleman, P. (2003). "Rett syndrome: anaesthesia management." Paediatr Anaesth **13**(2): 180; author reply 180.

Khalil, S. N., E. Hanna, A. Farag and G. Armendartz (2002). "Rett syndrome: anaesthesia

management." Paediatr Anaesth **12**(4): 375.

Konarzewski, W. H. and S. Misso (1994). "Rett syndrome and delayed recovery from anaesthesia." Anaesthesia **49**(4): 357.

### Prise en charge bucco dentaire

Janas, A. and P. Osica (2015). "Dental issues in Rett syndrome." Dev Period Med **19**(4): 478-481.

Ribeiro, R. A., A. R. Romano, E. G. Birman and M. P. Mayer (1997). "Oral manifestations in Rett syndrome: a study of 17 cases." Pediatr Dent **19**(5): 349-352.

Magalhaes, M. H., J. Y. Kawamura and L. C. Araujo (2002). "General and

oral characteristics in Rett syndrome." Spec Care Dentist **22**(4): 147-150.

Fuertes-Gonzalez, M. C., F. J. Silvestre and J. M. Almerich-Silla (2011). "Oral findings in Rett syndrome: a systematic review of the dental literature." Med Oral Patol Oral Cir Bucal **16**(1): e37-41.

### Essais Thérapeutiques

Percy, A. K. (2002). "Clinical trials and treatment prospects." Ment Retard Dev Disabil Res Rev **8**(2): 106-111.

Djukic, A., R. Holtzer, S. Shinnar, H. Muzumdar, S. A. Rose, W. Mowrey, A. S. Galanopoulou, R. Shinnar, J. J. Jankowski, J. F. Feldman, S. Pillai

- and S. L. Moshe (2016). "Pharmacologic Treatment of Rett Syndrome With Glatiramer Acetate." *Pediatr Neurol* **61**: 51-57.
- Khwaja, O. S., E. Ho, K. V. Barnes, H. M. O'Leary, L. M. Pereira, Y. Finkelstein, C. A. Nelson, 3rd, V. Vogel-Farley, G. DeGregorio, I. A. Holm, U. Khatwa, K. Kapur, M. E. Alexander, D. M. Finnegan, N. G. Cantwell, A. C. Walco, L. Rappaport, M. Gregas, R. N. Fichorova, M. W. Shannon, M. Sur and W. E. Kaufmann (2014). "Safety, pharmacokinetics, and preliminary assessment of efficacy of mecamsermin (recombinant human IGF-1) for the treatment of Rett syndrome." *Proc Natl Acad Sci U S A* **111**(12): 4596-4601.
- Liebhaber, G. M., E. Riemann and F. A. Baumeister (2003). "Ketogenic diet in Rett syndrome." *J Child Neurol* **18**(1): 74-75.
- Ellaway, C. J., J. Peat, K. Williams, H. Leonard and J. Christodoulou (2001). "Medium-term open label trial of L-carnitine in Rett syndrome." *Brain Dev* **23 Suppl 1**: S85-89.
- Ellaway, C., K. Williams, H. Leonard, G. Higgins, B. Wilcken and J. Christodoulou (1999). "Rett syndrome: randomized controlled trial of L-carnitine." *J Child Neurol* **14**(3): 162-167.
- Guideri, F., M. Acampa, Y. Hayek and M. Zappella (2005). "Effects of acetyl-L-carnitine on cardiac dysautonomia in Rett syndrome: prevention of sudden death?" *Pediatr Cardiol* **26**(5): 574-577.
- Percy, A. K., D. G. Glaze, R. J. Schultz, H. Y. Zoghbi, D. Williamson, J. D. Frost, Jr., J. J. Jankovic, D. del Junco, M. Skender, S. Waring and et al. (1994). "Rett syndrome: controlled study of an oral opiate antagonist, naltrexone." *Ann Neurol* **35**(4): 464-470.
- Glaze, D. G., A. K. Percy, K. J. Motil, J. B. Lane, J. S. Isaacs, R. J. Schultz, J. O. Barrish, J. L. Neul, W. E. O'Brien and E. O. Smith (2009). "A study of the treatment of Rett syndrome with folate and betaine." *J Child Neurol* **24**(5): 551-556.
- Freilinger, M., D. Dunkler, I. Lanator, C. B. Item, A. Muhl, B. Fowler and O. A. Bodamer (2011). "Effects of creatine supplementation in Rett syndrome: a randomized, placebo-controlled trial." *J Dev Behav Pediatr* **32**(6): 454-460.
- Hagebeuk, E. E., M. Duran, J. H. Koelman, N. G. Abeling, A. Vyth and B. T. Poll-The (2012). "Folinic acid supplementation in Rett syndrome patients does not influence the course of the disease: a randomized study." *J Child Neurol* **27**(3): 304-309.
- Gokben, S., U. A. Ardic and G. Serdaroglu (2012). "Use of buspirone and fluoxetine for breathing problems in Rett syndrome." *Pediatr Neurol* **46**(3): 192-194.
- Temudo, T., M. Rios, C. Prior, I. Carrilho, M. Santos, P. Maciel, J. Sequeiros, M. Fonseca, J. Monteiro, P. Cabral, J. P. Vieira, A. Ormazabal and R. Artuch (2009). "Évaluation of CSF neurotransmitters and folate in 25 patients with Rett disorder and

effects of treatment." Brain Dev **31**(1): 46-51.

Rossignol, D. A. and R. E. Frye (2011). "Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis." Dev Med Child Neurol **53**(9): 783-792.

Guenole, F. and J. M. Baleyte (2011). "Meta-analysing the effectiveness of melatonin for sleep-disturbed individuals with autism spectrum

conditions: should Rett syndrome be included?" Dev Med Child Neurol **53**(11): 1063; author reply 1064.

Miyamoto, A., J. Oki, S. Takahashi and A. Okuno (1999). "Serum melatonin kinetics and long-term melatonin treatment for sleep disorders in Rett syndrome." Brain Dev **21**(1): 59-62.

### **Puberté – Evolution à l'âge adulte**

Killian, J. T., J. B. Lane, G. R. Cutter, S. A. Skinner, W. E. Kaufmann, D. C. Tarquinio, D. G. Glaze, K. J. Motil, J. L. Neul and A. K. Percy (2014). "Pubertal development in Rett syndrome deviates from typical females." Pediatr Neurol **51**(6): 769-775.

Knight, O., A. Bebbington, A. Siafarikas, H. Woodhead, S. Girdler and H. Leonard (2013). "Pubertal

trajectory in females with Rett syndrome: a population-based study." Brain Dev **35**(10): 912-920.

Smeets, E., E. Schollen, U. Moog, G. Matthijs, J. Herbergs, H. Smeets, L. Curfs, C. Schrandner-Stumpel and J. P. Fryns (2003). "Rett syndrome in adolescent and adult females: clinical and molecular genetic findings." Am J Med Genet A **122A**(3): 227-233.

### **Accompagnement psycho-socio-éducatif, qualité de vie**

Epstein, A., H. Leonard, E. Davis, K. Williams, D. Reddihough, N. Murphy, A. Whitehouse and J. Downs (2016). "Conceptualizing a quality of life framework for girls with Rett syndrome using qualitative methods." Am J Med Genet A **170**(3): 645-653.

Lane, J. B., H. S. Lee, L. W. Smith, P. Cheng, A. K. Percy, D. G. Glaze, J. L. Neul, K. J. Motil, J. O. Barrish, S. A. Skinner, F. Annese, L. McNair, J. Graham, O. Khwaja, K. Barnes and J. P. Krischer (2011). "Clinical severity and quality of life in children and

adolescents with Rett syndrome." Neurology **77**(20): 1812-1818.

Parisi, L., T. Di Filippo and M. Roccella (2016). "The Quality of Life in Girls with Rett Syndrome." Ment Illn **8**(1): 6302.

Killian, J. T., Jr., J. B. Lane, H. S. Lee, J. H. Pelham, S. A. Skinner, W. E. Kaufmann, D. G. Glaze, J. L. Neul and A. K. Percy (2016). "Caretaker Quality of Life in Rett Syndrome: Disorder Features and Psychological Predictors." Pediatr Neurol **58**: 67-74.

Mori, Y., J. Downs, K. Wong, B. Anderson, A. Epstein and H. Leonard (2017). "Impacts of caring for a child with the CDKL5 disorder on parental wellbeing and family quality of life." Orphanet J Rare Dis **12**(1): 16.

Barney, C. C., T. Feyma, A. Beisang and F. J. Symons (2015). "Pain experience and expression in Rett

syndrome: Subjective and objective measurement approaches." J Dev Phys Disabil **27**(4): 417-429.

Symons, F. J., B. Byiers, R. C. Tervo and A. Beisang (2013). "Parent-reported pain in Rett syndrome." Clin J Pain **29**(8): 744-746.

## Echelles

Downs, J., M. Stahlhut, K. Wong, B. Syhler, A. M. Bisgaard, P. Jacoby and H. Leonard (2016). "Validating the Rett Syndrome Gross Motor Scale." PLoS One **11**(1): e0147555.

Neul, J. L., D. G. Glaze, A. K. Percy, T. Feyma, A. Beisang, T. Dinh, B. Suter, E. Anagnostou, M. Snape, J. Horrigan and N. E. Jones (2015). "Improving Treatment Trial Outcomes for Rett Syndrome: The Development of Rett-specific Anchors for the Clinical Global Impression Scale." J Child Neurol **30**(13): 1743-1748.

Smeets, E. E., M. Chenault, L. M. Curfs, C. T. Schrandt-Stumpel and J. P. Frijns (2009). "Rett syndrome and long-term disorder profile." Am J Med Genet A **149A**(2): 199-205.

Fyfe, S., J. Downs, O. McIlroy, B. Burford, J. Lister, S. Reilly, C. L.

Laurvick, C. Philippe, M. Msall, W. E. Kaufmann, C. Ellaway and H. Leonard (2007). "Development of a video-based evaluation tool in Rett syndrome." J Autism Dev Disord **37**(9): 1636-1646.

Percy, A. K., J. L. Neul, D. G. Glaze, K. J. Motil, S. A. Skinner, O. Khwaja, H. S. Lee, J. B. Lane, J. O. Barrish, F. Annese, L. McNair, J. Graham and K. Barnes (2010). "Rett syndrome diagnostic criteria: lessons from the Natural History Study." Ann Neurol **68**(6): 951-955.

Mount, R. H., T. Charman, R. P. Hastings, S. Reilly and H. Cass (2002). "The Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ): refining the behavioural phenotype of Rett syndrome." J Child Psychol Psychiatry **43**(8): 1099-1110.

## Survie et causes de décès

Freiling, M., A. Bebbington, I. Lanator, N. De Klerk, D. Dunkler, R. Seidl, H. Leonard and G. M. Ronen (2010). "Survival with Rett syndrome: comparing Rett's original sample with data from the Australian Rett

Syndrome Database." Dev Med Child Neurol **52**(10): 962-965.

Berg, M. and B. Hagberg (2001). "Rett syndrome: update of a 25 year follow-up investigation in Western

Sweden--sociomedical aspects."  
Brain Dev **23 Suppl 1**: S224-226.

Hagberg, B., M. Berg and U. Steffenburg (2001). "Three decades of sociomedical experiences from West Swedish Rett females 4-60 years of age." Brain Dev **23 Suppl 1**: S28-31.

Laurvick, C. L., N. de Klerk, C. Bower, J. Christodoulou, D. Ravine, C. Ellaway, S. Williamson and H. Leonard (2006). "Rett syndrome in Australia: a review of the epidemiology." J Pediatr **148**(3): 347-352.

Downs, J., D. Forbes, M. Johnson and H. Leonard (2016). "How can clinical ethics guide the management of comorbidities in the child with Rett syndrome?" J Paediatr Child Health **52**(8): 809-813.