



Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

SYNDROMES DE RETT ET APPARENTÉS

Argumentaire

Cet argumentaire a été élaboré par **les Centres de référence**

Déficiences intellectuelles de causes rares

Filière DéfiScience

&

Anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'interrégion Est

Filière AnDDI-Rares

&

le « Centre Rett »

Il a servi de base à l'élaboration du PNDS « **Syndromes de Rett et apparentés** ».
Le PNDS est téléchargeable sur le site de l'hôpital Necker Enfants Malades, Paris.

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Préambule	5
Méthode globale d'élaboration du PNDS « Syndromes de Rett et apparentés »	5
Argumentaire	6
1 Recherche documentaire	6
2 Chapitres	7
2.1 Diagnostic clinique et moléculaire, classification, conseil génétique	7
2.2 Comorbidités neurologiques	13
2.3 Comportement moteur, utilisation des mains, capacités de communication dans le syndrome de Rett	20
2.4 Comorbidités digestives	24
2.5 Troubles osseux et orthopédiques	27
2.6 Dysautonomie – Troubles ventilatoires – Troubles du sommeil - Allongement du QT	31
2.7 Anesthésie	35
2.8 Prise en charge bucco-dentaire	35
2.9 Essais thérapeutiques	36
2.10 Puberté – Evolution à l'âge adulte	39
2.11 Accompagnement psycho-socio-éducatif, qualité de vie	41
2.12 Echelles	42
2.13 Survie et causes de décès	44
Annexe 1. Liste des participants	46
Références bibliographiques	47

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
FOXP1	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 résonnance 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 Syndromes de Rett et apparentés

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

Préambule

Le PNDS sur le syndromes de Rett et apparentés 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).

Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Méthode globale d'élaboration du PNDS « Syndromes de Rett et apparentés »

Après une analyse critique de la littérature internationale (voir « Recherche bibliographique »), une première version du PNDS a été réalisée par un Groupe de travail multidisciplinaire sous la coordination du Pr Nadia Bahi-Buisson (Service de neurologie pédiatrie, Centre de référence Déficiences intellectuelles de causes rares, Hôpital Necker).

Le document a aussi été soumis à relecture et modifications libres à un Groupe de lecture, représentants-experts du Centre de référence Déficiences intellectuelles de causes rares.

Les remarques et modifications issues des relectures ont été intégrées, permettant d'aboutir au document final. Le PNDS présenté est donc le fruit de ce travail collégial.

Argumentaire

1 Recherche documentaire

On insiste sur l'importance croissante des publications sur le sujet « Rett syndrome » :

- entre 2003 et 2016 : 2 075 publications
- entre 2011 et 2016 : 1 158 publications
- Nombre de références Pubmed : 3 132

Sources consultées	Bases de données : PubMed, Cochrane Sites internet : clinical trials
Période de recherche	2003-2016
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	Rett syndrome, atypical Rett syndrome

Les articles ont été sélectionnés selon leur date de publication, le journal éditeur, l'équipe ou les équipes auteurs. Nous avons regroupé les articles sélectionnés selon 13 chapitres (ou champs) proches des chapitres du PNDS. Les tableaux ci-dessous présentent les références de ces articles et, selon les cas, des commentaires ou notifications de leurs apports principaux.

2 Chapitres

2.1 Diagnostic clinique et moléculaire, classification, conseil génétique

Thème	Principales sources	Commentaires
Description originale du syndrome de Rett	Wien Med Wochenschr. 1966 (Rett 1966)	Description princeps du syndrome de Rett en allemand.
	Ann Neurol. 1983 (Hagberg et al. 1983)	La description originale initiale des 35 patientes Rett en anglais.
Revue de synthèse les plus récentes	Nat Rev Neurol. 2017 (Leonard et al. 2017)	Dans cette revue, les auteurs reprennent l'évolution des critères du diagnostic du syndrome de Rett, de la variation phénotypique et le lien entre les formes typiques et atypiques de la maladie. Il y a également une synthèse des données connues sur la neurobiologie de <i>MECP2</i> . Elle fait le point sur les données actuelles, sur les corrélations phénotypes génotypes, les différentes comorbidités du syndrome de Rett.
	Orphanet J Rare Dis. 2016 (Ehrhart et al. 2016)	L'action principale de <i>MECP2</i> est la régulation épigénétique de l'empreinte et la condensation de la chromatine, mais <i>MECP2</i> influence également de nombreux processus biologiques (régulations métaboliques, expression du gène et voies biologiques).
	Pediatr Neurol. 2016 (Knight et al. 2016) Pediatr Neurol. 2015 (Tarquinio et al. 2015)	Analyse des critères cliniques prédictifs conduisant aux tests génétiques pour le syndrome de Rett. La perte de l'utilisation des mains est le critère avec l'Odds Ratio le plus élevé, suivi des troubles de l'équilibre et des stéréotypies. Le retard de langage et la déficience intellectuelle sont les

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
	Curr Opin Neurol. 2005 (Segawa and Nomura 2005)	critères cliniques les moins prédictifs.
Critères du diagnostic et histoire naturelle	Brain Dev. 1985 (Hagberg et al. 1985) The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. (1988) Eur J Paediatr Neurol. 2002 (Hagberg et al. 2002)	Première définition des critères du syndrome de Rett.
	Ann Neurol. 2010 (Neul et al. 2010)	Dernier consensus du consortium RettSearch : il définit le syndrome de Rett sur des critères cliniques indépendamment des critères moléculaires.
	Am J Med Genet Suppl. 1986 (Naidu et al. 1986) Am J Med Genet Suppl. 1986 (Kerr and Stephenson 1986) Am J Med Genet Suppl. 1986 (Hagberg and Witt-Engerstrom 1986)	L'étude de l'histoire naturelle a conduit à la proposition de construction en 4 stades de la maladie, illustrant l'évolution particulière du syndrome de Rett typique.
	Dev Med Child Neurol. 1998 (Leonard and Bower 1998) Brain Dev. 2001 (Hagberg et al. 2001) Dev Med Child Neurol. 2003 (Cass et al. 2003)	Certains critères sont révisés : le développement précoce avant la régression n'est pas totalement normal dans la majorité des cas, et la décélération du périmètre crânien n'est pas obligatoire.
	Brain Dev. 2001 (Kerr et al. 2001)	Un groupe international développe le 1 ^{er} score de sévérité (score de Kerr) permettant d'évaluer la variabilité du syndrome de Rett selon 20 items :

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
		• 2 points sont donnés aux plus sévères • 1 point à une anomalie perceptible mais modérée • 0 point à l'absence d'anomalie.
MECP2 et corrélations phénotypes – génotypes	Nat Genet. 1999 (Amir et al. 1999) Ann Neurol. 2000 (Amir et al. 2000) Res Dev Disabil. 2014 (Fabio et al. 2014) J Med Genet. 2014 (Cuddapah et al. 2014) Percy Brain Dev. 2001 (Percy 2001) Brain Dev. 2001 (Monros et al. 2001) Arch Dis Child. 2003 (Colvin et al. 2003) J Med Genet. 2007 (Archer et al. 2007) Neurology. 2008 (Bebbington et al. 2008) Neurology. 2008 (Neul et al. 2008) Neurology. 2009 (Zeev et al. 2009) Neurology. 2008 (Nectoux et al. 2008)	1^{ère} description des mutations dans <i>MECP2</i> dans le syndrome de Rett. 91% des patientes Rett avec une mutation dans <i>MECP2</i> ont une inactivation aléatoire de l'X. Les 1^{ères} descriptions de corrélation phénotype génotype sur des grandes cohortes. Les 2 études retrouvent des résultats similaires avec les mutations les plus sévères (p.Arg270X, p.Arg255X, p.Arg168X) alors que les mutations p.Arg133Cys et p.Arg294X semblent moins sévères sur les critères de la marche, de l'utilisation des mains et de la présence de quelques mots. Un polymorphisme commun du brain-derived neurotrophic factor (BDNF) agit comme un gène modificateur du syndrome de Rett. Il contribue à la variabilité de la maladie en plus du type de mutation <i>MECP2</i> et du degré d'inactivation de l'X. L'allèle Met66 de BDNF protégerait contre l'épilepsie dans le Rett, alors

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
		que les mutations faux-sens dans le MBD (methyl-CpG binding domain) sont plus fréquemment associées à une épilepsie précoce dans le Rett.
Rett atypiques	Am J Med Genet Suppl. 1986 (Goutieres and Aicardi 1986) Brain Dev. 1992 (Zappella 1992) Pediatr Neurol. 1994 (Hagberg and Skjeldal 1994) Neuropédiatrics 1995 (Hagberg 1995)	1^{ère} description des formes sans régression, avec épilepsie précoce et congénitale. 1^{ère} description des formes avec préservation du langage. Intégration des critères pour définir un syndrome de Rett variant avec la combinaison de 3/6 critères majeurs et 5/11 critères mineurs chez une fille de plus de 10 ans. Définition et discussion des critères cliniques dans les syndromes de Rett variants.
CDKL5 et forme atypique avec épilepsie précoce	Epilepsia 2008 (Bahi-Buisson et al. 2008) Brain 2008 (Bahi-Buisson et al. 2008) Eur J Hum Genet. 2013 (Fehr et al. 2013) Neurology 2016 (Fehr et al. 2016) Am J Med Genet A. 2016 (Fehr et al. 2016) Orphanet J Rare Dis. 2016 (Mangatt et al. 2016)	1^{ère} description de l'évolution particulière de l'épilepsie comportant une épilepsie précoce avec des crises toniques et un EEG subnormal, suivi d'un syndrome de West puis d'une épilepsie myoclonique. Eléments clés du diagnostic du Rett atypique avec mutation dans <i>CDKL5</i>. Discussion de la nature de l'encéphalopathie épileptique liée aux mutations <i>CDKL5</i> : Rett atypique ou encéphalopathie épileptique. <u>Comparaison de la prévalence des comorbidités chez les patients <i>CDKL5</i> par rapport au syndrome de Rett classique (questionnaire aux familles).</u> Dans l'encéphalopathie <i>CDKL5</i>, on retrouve une plus forte prévalence de l'épilepsie, des troubles gastro-intestinaux, des troubles du sommeil et

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
	Am J Hum Genet. 2004 (Weaving et al. 2004)	moins de troubles respiratoires et de scolioses. Description princeps chez des patientes présentant des spasmes infantiles liés à l’X (locus Xp22).
FOXG1 et forme atypique congénitale	Neurology 2016 (Papandreou et al. 2016) Dev Med Child Neurol. 2016 (Cellini et al. 2016) Mol Syndromol. 2012 (Florian et al. 2012) J Med Genet. 2011 (Kortum et al. 2011) J Med Genet. 2010 (Philippe et al. 2010) Am J Hum Genet. 2008 (Ariani et al. 2008)	Le syndrome Rett <i>FOXG1</i> est caractérisé par des mouvements anormaux de type hyperkinétique-dyskinétique. Eléments clés des phénotypes liés aux mutations : encéphalopathie avec microcéphalie post-natale, dyskinésie, hypogénésie du corps calleux. Description princeps à partir des remaniements 14q12 (translocation, duplication large délétion du chromosome 14q12).
Avec préservation du langage	Am J Med Genet A. 2015 (Urbanowicz et al. 2015) Dev Neurorehabil. 2014 (Marschik et al. 2014) Am J Med Genet. 2001 (Zappella et al. 2001) Brain Dev. 2009 (Renieri et al. 2009) Eur J Hum Genet. 2000 (De Bona et al. 2000)	Preserved Speech Variant. Les patients syndrome de Rett avec préservation du langage ont une trajectoire développementale du langage unique (incluant une phase de régression) affectant tous les domaines linguistiques et socio-communicatifs dans les modalités réceptives et expressives. Critères du diagnostic du Zappella variant. La forme « Preserved speech variant » est une forme allélique au

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
		syndrome de Rett classique. La variabilité phénotypique est partiellement dépendante du type de mutation et d'autres mécanismes tels que le biais d'inactivation, et/ou l'influence de gènes modificateurs.
Syndromes de Rett apparentés et diagnostics différentiels		
Diagnostic différentiel STXBP1 related encephalopathy	Am J Med Genet A. 2015 (Olson et al. 2015) Neuroreport. 2015 (Romaniello et al. 2015)	Des mutations dans <i>STXBP1</i> sont rapportées dans des formes de syndrome de Rett atypiques avec épilepsie dans le cadre de séquençage à haut débit (NGS).
Diagnostic différentiel TCF4 related encephalopathy	J Med Genet. 2016 (Lopes et al. 2016) Front Cell Neurosci. 2015 (Gold and Christodoulou 2015) J Pediatr Genet. 2015 (Marangi and Zollino 2015) Am J Med Genet A. 2012 (Armani et al. 2012)	Discussion de l'implication de mutations <i>TCF4</i> dans des phénotypes Rett-like identifiés dans des screening NGS. Bien que les phénotypes de microcéphalie, épilepsie, absence de langage, constipation soient des éléments communs à des maladies telles que le syndrome d'Angelman, Mowat Wilson, et Rett, le syndrome de Pitt Hopkins peut constituer un diagnostic différentiel avec un pattern ventilatoire très particulier, comportant des épisodes d'hyperventilation ou d'apnées dans un contexte de dysmorphie faciale. Les auteurs notent certaines similarités cliniques entre les syndromes de Rett et Pitt-Hopkins qui justifient de chercher une mutation du gène <i>TCF4</i> dans les formes <i>MECP2</i> négatives.
Overlapping clinique entre syndrome de Rett et Angelman	Mol Syndromol. 2012 (Willemsen et al. 2012) Semin Pediatr Neurol. 2007 (Jedele 2007) J Child Neurol. 1998 (Ellaway et al. 1998)	Les auteurs discutent de l'overlap des présentations cliniques entre les syndromes de Rett et d'Angelman, qui se caractérisent toutes les 2 par un retard du développement sévère, une absence de langage, une microcéphalie progressive, des convulsions, des stéréotypies, et des mouvements anormaux distincts. Bien que d'autres signes cliniques

Thème	Principales sources	Commentaires
Diagnostic différentiel <i>MEF2C</i> related encephalopathy	Clin Genet. 2012 (Lambert et al. 2012)	permettent de distinguer les deux syndromes, il faut se méfier de cet overlap dans des syndromes d'expression clinique et de sévérité variables. Les mutations <i>MEF2C</i> sont des causes rares d'encéphalopathies et de syndrome de Rett atypiques.

2.2 Comorbidités neurologiques

Thème	Principales sources	Commentaires
Epilepsie et phénomènes paroxystiques non épileptiques		
	Brain 2017 (Tarquinio et al. 2017)	On distingue 3 patterns distincts de crises dans le syndrome de Rett classique : • absence de crise • évolution rémittente avec rechutes fréquentes • crises répondant au traitement. Parmi les patientes syndrome de Rett, 30% (dont 12% des patientes avec une histoire de crises) sont libres de crises et sans traitement antiépileptique. En étude longitudinale, la prévalence de l'épilepsie active est relativement faible dans le RTT (30-45%) ; toutefois, le risque de faire au moins une crise dans la vie d'une fille RTT est de 90%. Les crises quotidiennes sont rares dans le RTT.
	Epilepsy Behav. 2017 (Vignoli et al. 2017) Dev Med Child Neurol. 2013 (Bao et al. 2013)	L'efficacité et la tolérance des antiépileptiques ont été évalués de façon rétrospective. Les traitements communément utilisés sont valproate (47%), carbamazepine (39%), lamotrigine (30%), levetiracetam (24%) et topiramate (19%). Le VPA est le plus efficace chez les plus jeunes RTT (40% des <5 ans, 19% de 5 à 9 ans), et le CBZ le plus efficace chez les plus de 15 ans. Les effets aduerses sont les mêmes que dans la

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
		population générale : agitation, somnolence et perte de poids. Le LTG est le mieux toléré.
	Epilepsia 2015 (Nissenkorn et al. 2015) Dev Med Child Neurol. 2013 (Bao et al. 2013) Neurology 2010 (Glaze et al. 2010)	L'épilepsie est rapportée chez 61 à 68,1% des patients, et les crises non contrôlées dans 32,6% des patients avec épilepsie. L'âge médian du début des crises est 4.68 ± 3.5 ans, rare avant 2 ans . Plus le début est précoce, plus l'épilepsie est sévère. Les patients avec une délétion C Terminale ont une prévalence plus faible de l'épilepsie. Celles qui ont une mutation p.Arg133Cys ont un risque augmenté d'avoir des crises, mais pas une épilepsie pharmacorésistante. Celles qui ont une mutation p.Arg255X (49%) ont un risque augmenté d'avoir des crises et une épilepsie pharmacorésistante. Enfin les mutations p.Thr158Met (74%) and p.Arg306Cys (49%) sont associées à une épilepsie plus sévère mais pas plus fréquente. Les filles avec des crises ont une sévérité de la maladie plus élevée, une altération plus importante de la marche, de l'utilisation des mains et de la communication.
	Clin Neurophysiol.2008 (Buoni et al. 2008)	La prévalence de l'épilepsie pharmaco résistante dans le RTT est 16% (des filles Rett épileptiques). Aucun critère de sévérité (prédictif d'épilepsie pharmaco résistante) n'a été identifié sur des scores EEG qualitatif et quantitatif. Le syndrome de Rett est donc une encéphalopathie avec un risque d'épilepsie mais pas pharmaco résistante (16% chez les filles Rett versus 20-40% dans la population générale d'épilepsies).
	Pediatr Neurol. 2008 (Bahi-Buisson et al. 2008)	Les crises ont un impact négatif sur la vie des filles Rett et leur famille (68% des cas), avec une corrélation très forte avec l'existence de crises tonico-cloniques, généralisées, cyanosantes, pharmacorésistantes sur le niveau de conscience de l'enfant, ses capacités de communication. Les crises ont également des conséquences psycho-sociales en lien avec la peur des crises et la difficulté à trouver des modes de gardes et aidants chez l'enfant Rett épileptique.
	J Pediatr. 2006 (Jian et al. 2006)	Les situations prédictives d'une épilepsie dans le syndrome de Rett sont l'absence d'acquisition de la marche et l'altération précoce du développement avant 10 mois qui

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
		doublent le risque de crises épileptiques chez l'enfant RTT.
	Dev Med Child Neurol. 2006 (Wilfong and Schultz 2006)	Étude rétrospective sur l'utilisation du stimulateur du nerf vague comme traitement de l'épilepsie dans le syndrome de Rett chez 7 patientes. La VNS est bien tolérée, sans complication. L'évaluation de la qualité de vie montre une amélioration de l'éveil à 12 mois sans changement de l'humeur et des capacités de communication.
Non epileptic and video EEG		
	Epilepsy Behav. 2012 (d'Orsi et al. 2012)	Étude basée sur une analyse vidéo : la vidéo polygraphie est souvent utile pour caractériser les phénomènes cliniques paroxystiques, afin de déterminer s'il s'agit de phénomènes dysautonomiques (tachycardie sinusale, tachy-arythmie, hyperventilation ou apnées centrales pendant la veille), de documenter des myoclonies épileptiques et non épileptiques. Les crises myocloniques peuvent être confondues avec des stéréotypies ou des mouvements anormaux. Les événements rapportés par les parents comme des crises généralisées tonico-cloniques comprennent des épisodes non épileptiques moteurs.
	Eur J Paediatr Neurol. 1998 (Cooper et al. 1998)	Étude rétrospective sur 150 enregistrements EEG chez 78 RTT typiques 33% des filles RTT ont un EEG anormal pendant les 6 mois qui suivent la régression. Les anomalies sont principalement des pointes ondes qui s'activent pendant le sommeil et diminuent pendant les accès d'hyperventilation ou de blockpnée. Les anomalies épileptogéniques (pointes, pointes ondes) sont courantes en l'absence de crises cliniques, 75% ont un EEG anormal plus tard et jusqu'à 6 ans.
	Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1998 (Glaze et al. 1998)	Les crises épileptiques chez les filles Rett sont sur-estimées sur la base de l'interrogatoire. Étude rétrospective sur des EEG vidéo (8-120 h) chez 82 filles RTT (agées 2-30 ans). 67% avaient « une histoire de crises » et 52% prenaient des antiépileptiques. Toutes avaient un EEG intercritique anormal. 42% des enfants avec une histoire clinique de crises n'étaient pas confirmées par la vidéo

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
		EEG : ces crises non épileptiques étaient des épisodes moteurs, tels que des tremblements, des secousses, des chutes, des rotations de la tête et des épisodes d'absences, de rires immotivés, de dilatation pupillaire, d'apnées/hyperventilation. Cette étude confirme que la survenue de crises épileptiques est sur-estimée dans le RTT ; à l'inverse certaines crises peuvent passer inaperçues. Une étude vidéo EEG permet de confirmer le diagnostic d'épilepsie et d'aider à l'indication d'antiépileptiques.
	Pediatr Neurol. 2007 (Moser et al. 2007)	Le but de cette étude est d'étudier les corrélations entre les stades cliniques du RTT et les stades EEG, et corrélérer l'activité EEG avec la survenue de crises, sur une population de 11 filles âgées de 1 à 33 ans. Dans 8/11 cas, on retrouve une corrélation entre les stades EEG et les stades cliniques du RTT. Dans 3/11 cas, les activités épileptiformes n'étaient pas associées à des crises cliniques.
Neurophysiologie du syndrome de Rett	J Child Neurol. 2005 (Glaze 2005) Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2002 (Glaze 2002) Brain Dev. 2001 (Nomura 2001) Brain Dev. 1989 (Bader et al. 1989) Brain Dev. 1989 (Bader et al. 1989)	Caractéristiques de l'atteinte des systèmes nerveux central, périphérique, autonome dans le RTT. Les potentiels évoqués montrent typiquement des potentiels auditifs et normaux en périphérie. Les potentiels évoqués somatosensoriels peuvent être caractérisés par des réponses « géantes » suggérant une hyperexcitabilité corticale. L'hyperexcitabilité corticale est aussi traduite sur l'EEG, qui est caractérisé par : • la perte de figures physiologiques • l'apparition d'anomalies épileptiformes focales, multifocales, et généralisées • l'apparition d'un rythme lent (théta) dans les régions fronto-centrales. L'atteinte du système nerveux autonome se traduit également par un allongement du QT sur l'ECG et une diminution de la variabilité du rythme cardiaque.
Troubles du comportement dans le syndrome de Rett		

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
	J Neurodev Disord. 2015 (Barnes et al. 2015)	Cette étude mesure de façon quantitative le profil du comportement dans un groupe de 74 patientes RTT en utilisant comme échelles principales (parent-rated RSBQ, Anxiety, Depression, and Mood Scale (ADAMS), et Aberrant Behavior Checklist-Community (ABC-C). Elle permet de conclure que le comportement anxieux/évitement social est le comportement anxieux le plus fréquent dans le RTT. Ce comportement anxieux est un composant important du phénotype Rett avec des implications importantes pour la qualité de vie.
	J Intellect Disabil Res. 2016 (Cianfaglione et al. 2016)	Étude longitudinale : 91 filles de 7 à 48 ans (questionnaires parentaux) 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. Les enfants jeunes (< 12 ans) ont une humeur plus positive que les 3 autres groupes d'âge (13-17, 18-25, > 26 ans), plus d'intérêt et de plaisir que les adolescentes qui elles-mêmes sont similaires aux adultes.
	J Neurodev Disord. 2015 (Cianfaglione et al. 2015) Am J Med Genet A. 2008 (Halbach et al. 2008) Dev Med Child Neurol. 2003 (Cass et al. 2003) Disabil Rehabil. 2001 (Mount et al. 2001) J Ment Defic Res. 1988 (Coleman et al. 1988) Dev Med Child Neurol.	Ces 5 grandes études portant sur des populations différentes (Coleman 63 cas, Samson 107 cas, Mount 38 cas, Cass 87 cas, Halbach 53 cas, et Cianfaglione 91 cas) soulignent l'importance des troubles du comportement et leurs caractéristiques dans le syndrome de Rett. Les principaux troubles du comportement sont les cris nocturnes et diurnes (39 à 84% cas), les réveils et rires nocturnes (64 à 84% des cas), l'anxiété et frayeur inappropriée (68 à 75%), dépression/baisse de moral (66 à 77% des cas), automutilations (28 à 73% des cas). Bien qu'il n'y ait pas de différence significative en fonction des populations d'âges étudiées, il y a une tendance à la réduction des troubles du comportement avec l'âge, suggérant que le phénotype comportemental varierait avec l'âge.

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
	1993 (Sansom et al. 1993)	
	J Intellect Disabil Res. 2012 (Kaufmann et al. 2012) J Neurodev Disord. 2015 (Cianfaglione et al. 2015)	Étude des troubles des interactions sociales dans le RTT : caractérisation et lien avec la sévérité clinique (80 filles âgées de 1.6 à 14.9 ans) Les traits autistiques persistent après la phase de régression. Le score de traits autistiques (échelle Screen for Social Interaction) et le questionnaire RSBQ ne montrent pas d'évolution avec l'âge. En revanche, le score de Vineland diminue avec le temps. Le score d'interaction sociale n'est pas corrélé aux scores de Vineland ou de sévérité du Rett (Rett syndrome severity scale). Le comportement autistique n'est pas lié aux sous-scores d'anxiété/crainte du RSBQ. Les troubles du comportement, les traits autistiques dans le Rett sont indépendants de la sévérité de la maladie neurologique.
Séréotypies et mouvements anormaux dans le syndrome de Rett		
	Acta Neurol Scand. 1996 (Elian and de 1996) Mov Disorders. 2008 (Temudo et al. 2008)	Analyse des mouvements anormaux sur une série de 60 patientes RTT Les patientes évoluent d'un état hyperkinétique vers un état hypokinétique. Un large spectre de mouvements anormaux peut être observé au cours de la vie des filles RTT, tels que les stéréotypies, tremblements, chorée, myoclonus, ataxie, dystonie et rigidité. Selon le type et la localisation de mutations, le pattern diffère : chez les filles porteuses de mutations tronquantes (stop ou délétion), la proportion de dystonie ou de syndrome akinéto-rigide est plus importante.
	Neurology. 2007 (Temudo et al. 2007) Mov Disorders. 2012 (Goldman and Temudo 2012)	Toutes les filles RTT ont des stéréotypies de mains qui coïncident ou précèdent la perte de l'utilisation des mains. Les stéréotypies les plus fréquentes sont le fait de se tirer les cheveux et le lavage des mains. Les stéréotypies sont assez variées et le nombre de stéréotypies diminue significativement avec l'âge. De la même manière, les stéréotypies non manuelles (bruxisme par exemple)

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
		tendent à disparaître avec le temps. Chez l'enfant de moins de 10 ans, l'association de stéréotypies manuelles sans regarder ses mains, le bruxisme, et 2 ou plus des autres stéréotypies sont très caractéristiques du syndrome de Rett. Les principales différences des stéréotypies dans le RTT par rapport à l'autisme sont l'atteinte de mains, leurs caractéristiques complexes, continues, localisées sur la ligne médiane du corps et impliquant la bouche. A l'inverse les stéréotypies chez l'enfant autiste, sont simples, bilatérales, intermittentes, utilisant des objets.
	Mov Disord. 2009 (Vignoli et al. 2009)	Les stéréotypies dans le RTT sont un des signes les plus prévalents et présents à tous les stades de la maladie. Il s'agit d'une étude rétrospective de 12 patientes chez des patientes âgées de plus de 14 ans (médian 18.6 ans ; intervalle: 14-31). L'âge moyen d'apparition des stéréotypies est de 19,4 mois. Les stéréotypies apparues au début de la maladie persistent au cours de l'évolution, et s'associent à de nouvelles stéréotypies qui apparaissent avec le temps. Toutes les patientes présentent des stéréotypies impliquant les mains jointes ou séparées : les plus fréquentes sont les mains dans la bouche, les mouvements d'émiettement et de torsion des mains. Les stéréotypies manuelles persistent à l'âge adulte ; ces signes permettent d'évoquer le diagnostic chez les patientes sans diagnostic à l'âge adulte.
	Neurology 1990 (FitzGerald et al. 1990) Mov Disorders. 1990 (FitzGerald et al. 1990)	Symptômes moteurs et comportementaux chez 32 patientes RTT, âgées de 21 mois à 30 ans. Ils comprennent principalement les stéréotypies manuelles et des troubles de l'équilibre, mais également un bruxisme, une hypersialorrhée, des déviations oculaires, des signes parkinsoniens, une dystonie, un myoclonus et une athétose. Les types de mouvements semblent liés à l'âge avec des phénomènes hyperkinétiques chez les enfants plus jeunes et des phénomènes bradykinétiques chez les plus âgées.

Thème	Principales sources	Commentaires
	Brain Dev. 1992 (Nomura and Segawa 1992) Brain Dev. 1990 (Nomura and Segawa 1990)	Les phénomènes moteurs caractéristiques du RTT comportent 2 groupes de symptômes : - des anomalies du développement moteur (locomotion) comportant une discordance entre l'acquisition du rampé, 4 pattes, et l'acquisition de la marche - des symptômes moteurs comportant des anomalies du tonus musculaire, de la posture, de la locomotion associées avec des mouvements stéréotypés. Le développement de l'utilisation des mains est souvent décalé et la latéralité est indéterminée dans la majorité des cas. Avant l'apparition des stéréotypies pathognomoniques du RTT, les filles présentent des comportements anormaux et excessifs des mains et de la bouche, tels que le fait de lécher ou caresser ses mains. L'utilisation volontaire des mains est souvent perdue juste avant ou après l'apparition des stéréotypies. Les mouvements caractéristiques « frottements des mains » sur la ligne médiane deviennent évidents entre 8 mois et 3 ans.
	Brain Dev. 1990 (Aron 1990) Phys Ther. 1989 (Tuten and Miedaner 1989)	Utilisation d'atelles dans les stéréotypies Une étude rétrospective évaluant l'efficacité d'orthèses de coudes chez 8 filles RTT. Les résultats indiquent une amélioration de la socialisation, une augmentation de l'interaction avec l'environnement, une diminution des stéréotypies à type de mains dans la bouche, et de frottement/serrage des mains. L'utilisation d'attelles de mains bilatérales n'a pas d'effet significatif.

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

Thème	Principales sources	Commentaires
Comportement moteur, équilibre dans le syndrome de Rett		

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
	J Neurodev Disord. 2014 (Neul et al. 2014)	<u>Retard du développement chez les filles RTT : données d'histoire naturelle (échelle MBA)</u> Étude longitudinale sur 7 ans chez 542 filles Rett typiques et 96 Rett atypiques. Les acquisitions motrices précoces (< 6 mois) sont souvent acquises mais en retard le plus souvent. Les comportements moteurs complexes et les acquisitions de communications sont soit retardées soit absentes.
	Orphanet J Rare Dis. 2014 (Anderson et al. 2014) Am J Med Genet A. 2012 (Vignoli et al. 2012) Clin Genet. 2013 (Halbach et al. 2013)	<u>Étude longitudinale sur la cohorte australienne (396 patientes sur 20 ans)</u> L'âge médian de la cohorte est de 25 ans (de 18 à 54 ans). Plus de la moitié des patientes marchent indépendamment (18%) ou avec assistance (43%). La proportion est similaire à l'étude italienne (130 filles âgées de plus de 14 ans) et néerlandaise (53 adultes, âge moyen 31.4 ans). Elle confirme également la stabilité de la fonction motrice sur une période de 3-4 ans chez les filles Rett. Cette étude souligne que la perte de la marche n'est pas inévitable avec l'âge.
	J Child Neurol. 2011 (Foley et al. 2011)	<u>Étude de l'évolution de la motricité globale chez les filles et femmes RTT sur une période de 3-4 ans</u> Les scores de motricité globale selon la « Gross Motor Scale for Rett syndrome » observés sur une période de 3-4 ans montrent des changements mineurs avec une plus grande stabilité des scores moteurs chez les adolescentes et les adultes ayant acquis la marche.
	PLoS One 2014 (Isaias et al. 2014)	<u>Étude montrant le défaut d'ajustement et du contrôle de l'équilibre dans l'initiation de la marche</u> Les enfants RTT ont une atteinte particulière de l'organisation temporelle des différentes phases de l'ajustement postural anticipatoire qui se manifeste par une diminution de l'impulsion vers l'avant dans l'initiation du pas (diminution de la taille et de la vitesse du premier pas).
	Neuropediatrics 2008 (Downs et al. 2008)	<u>Étude du profil de motricité globale chez les filles Rett par analyse video familiale (99 filles Rett âgées de 1.5 à 27.9 ans (médiane 14.1 ans)</u> Près de la moitié de la cohorte (43%) marche de façon indépendante, peut faire un pas de côté, et tourner de 180°. Moins de 30% sont totalement non marchantes. Environ un quart sont capables de monter une pente ou d'enjamber un obstacle sans aide

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
		mais 14% sont capables de courir. Une minorité (9-20%) est capable de se transférer sans assistance. Les auteurs distinguent les items de motricité générale (assis, debout, un pas sur le côté, tourner à 180°), des items de motricité complexe (déplacement de la position au sol à debout, prendre un objet au sol depuis la position debout, enjamber un obstacle, marcher sur une pente ou courir), et soulignent les difficultés de transfert (dans plus de 60% des cas).
	Dev Med Child Neurol. 2003 (Cass et al. 2003)	<u>Étude clinique multidisciplinaire sur une série de 87 filles Rett (2 ans 1 mois à 44 ans 10 mois)</u> L'observation de la marche est clinique avec 2 niveaux (absente/très assistée, légèrement assistée/indépendante). 51.8% des patientes ont une marche légèrement assistée/indépendante. Il n'y a pas de différence en fonction de l'âge (4 groupes : < 5 ans, 5-9 ans, 10-19 ans, > 20 ans). 64.2% sont capables de tenir debout avec aide et 28.4% sans aide - 82.5% tiennent assise seules - 62.5% passent de la position assise à debout soit de façon indépendante soit avec une aide minimale.
Utilisation des mains	Dev Neurorehabil. 2014 (Downs et al. 2014)	<u>Revue de la littérature sur les stratégies de rééducation de l'utilisation des mains. Pas de consensus</u> Même en l'absence de consensus, la pratique basée sur l'évidence et sur les besoins des filles RTT est la seule évidence disponible, en plus de l'expérience du praticien. Les auteurs proposent un kit d'outils-stratégies pour optimiser l'utilisation des mains à décliner selon les facteurs individuels, en lien avec des tâches et l'environnement.
	Dev Med Child Neurol. 2010 (Downs et al. 2010)	<u>Niveau d'utilisation volontaire des mains sur la base d'études de vidéo familiales</u> (144 filles d'âge moyen 14 ans 10 mois (+/- 7 ans 10 mois ; intervalle 2 ans-31 ans 10 mois) Étude selon l'échelle en 10 points – Hand Apraxia Scale 33% des participantes n'ont aucune utilisation des mains ($n=43$) 17% peuvent réaliser une préhension simple d'un gros objet 12% peuvent manipuler un gros objet ($n=18$) 38% peuvent manipuler un petit objet ($n=58$) Environ 13% ($n=18$) peuvent transférer un objet, dont 5% ($n=8$) des petits objets.

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
	J Child Neurol. 2011 (Downs et al. 2011)	<u>Étude longitudinale de l'utilisation des mains dans le syndrome de Rett (étude sur vidéo)</u> Environ 40% des patientes capables d'attraper des objets ont perdu cette acquisition sur une période de 3-4 ans. La perte de l'utilisation des mains est plus fréquente chez les filles de moins de 8 ans et moins fréquente chez les filles âgées de 13 à 19 ans. Elle est plus fréquemment perdue chez les filles non marchantes par rapport aux marchantes. Elle est plus rarement perdue chez les filles ayant acquis la capacité à manger avec les mains.
	J Child Neurol. 2003 (Umansky et al. 2003)	<u>Préférence manuelle-dégré de latéralité et utilisation des mains (étude sur questionnaire)</u> 145 filles RTT âgées de 2 à 24 ans, post-régression. L'utilisation des mains est fortement réduite, plus pour les tâches complexes que les tâches simples, et plus pour des tâches externes (toucher des objets ou des aliments) que pour des tâches internes (se gratter, se frotter les yeux). 33.6% des patientes ont une préférence manuelle à gauche, 40.7% une préférence droite, et 25.7% n'ont aucune préférence. La latéralité est plus marquée pour les tâches externes et les tâches complexes par rapport aux tâches internes ou simples. Les patientes les plus âgées ont une moins bonne utilisation des mains et une latéralité possiblement plus marquée.
Communication dans le syndrome de Rett		
	Disabil Rehabil. 2017 (Urbanowicz et al. 2017)	<u>Étude de la capacité à faire des choix chez les filles Rett sur la base d'études vidéo</u> 64 filles de 2.3 à 35.6 ans (âge médian 11.6 ans) ont été évaluées. La majorité (82.8%) est capable de faire des choix avec le regard. Un peu moins de la moitié utilise une modalité pour communiquer leur choix, 52.8% utilisent 2 modalités, et les autres utilisent 3 modalités. Pour celles qui ont fait un choix, le temps du choix est inférieur à 8 secondes et cette durée ne change pas avec l'âge. Pendant le choix, 57.8% de leurs partenaires de communication utilisent les gestes et le langage et 39.1% le langage seulement. Les autres utilisent le langage, les gestes et des symboles.
	Pediatr Neurol. 2014	<u>Reconnaissance des expressions faciales et relation avec le profil d'analyse du visage chez</u>

Thème	Principales sources	Commentaires
	(Djukic et al. 2014)	<u>les filles RTT</u> Étude de la reconnaissance de 3 émotions basiques (heureux, triste, et apeuré) en utilisant 6 comparaisons visuelles par pair après familiarisation. Les filles RTT ont des difficultés pour reconnaître la plupart des expressions émotionnelles sur les visages. 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. Des corrélations significatives sont observées entre le fait de regarder ces éléments critiques de la face et l'analyse de l'émotion.
	Dev Med Child Neurol. 2013 (Rose et al. 2013)	<u>Rett syndrome : Étude en eye-tracking de l'attention et la mémoire de reconnaissance</u> Les filles RTT ont une capacité de reconnaissance des visages avec des scores pour les nouveaux visages supérieurs au hasard. Elles ont une attention moins marquée que les témoins, ont une fixation des visages plus restreinte car elles tendent à ignorer le nez et la bouche. Les mouvements des points de fixation visuelle sont moins amples et se fixent moins longtemps.
	Pediatr Neurol. 2012 (Djukic and McDermott 2012)	<u>Préférences sociales de filles RTT par l'étude du pattern de fixation visuelle</u> Les filles RTT ont une tendance à préférer les stimuli sociaux ou en lien avec des interactions sociales. Elles regardent les personnes et dans les yeux des personnes.

2.4 Comorbidités digestives

Thème	Principales sources	Commentaires
Croissance et nutrition		
	Neurology. 2012 (Tarquinio et al. 2012)	Les courbes de croissances des filles RTT classiques et atypiques ont été établies à partir de 9 749 observations de 816 participants. La croissance des filles RTT classiques est ralentie par rapport à la population générale d'un mois pour le périmètre crânien, 6 mois pour le poids et de 17 mois pour la taille. Le BMI moyen est similaire chez les RTT et la population générale. L'accélération pubertaire de la taille et du poids est absente chez les RTT classiques. Les RTT classiques ont plus fréquemment un retard de croissance que les RTT atypiques.

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
		Dans les RTT classiques, le retard de croissance est associé à un moins bon développement neurologique, une maladie plus sévère et certaines mutations <i>MECP2</i> (délétion pré-C-terminal, large délétion, p.Thr158Met, p.Arg168X, p.Arg255X, et pArg270X).
	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013 (Leonard et al. 2013)	Une approche analytique pour la prise en charge du retard de croissance chez les filles RTT. Elle comprend une analyse des difficultés des prises alimentaires et des besoins nutritionnels. Un BMI aux environs du 25 ^{ème} centile est un bon objectif en pratique clinique. La gastrostomie est indiquée pour une croissance extrêmement ralentie, s'il existe un risque de pneumopathie de déglutition et/ou si les temps de repas sont prolongés.
	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007 (Oddy et al. 2007)	Un suivi de routine de la croissance est indispensable pour déterminer la sévérité des problèmes nutritionnels dans le RTT. Une prise en charge nutritionnelle active est recommandée pour donner des chances maximales d'atteindre le meilleur objectif de croissance possible. De plus, les filles RTT ayant une mobilité réduite ont un score de BMI inférieur à celles qui ont une mobilité plus élevée. Les troubles ventilatoires (blockpnée et hyperventilation) sont également associés à à des scores de BMI plus faibles.
Dysmotricité digestive		
	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 (Baikie et al. 2014)	Des problèmes gastro-intestinaux et nutritionnels comportent une dysmotricité gastro-intestinale (92%), des difficultés de mastication et de déglutition (81%), un défaut ou un excès de poids (47%), un retard de croissance (45%), une faible minéralisation osseuse ou des fractures (37%), et des anomalies du tractus biliaire (3%), rapportés par les parents pendant toute la vie des filles et des femmes RTT, et qui peuvent être à l'origine de problèmes substantiels dans la prise en charge.
	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 (Motil et al. 2012)	<u>Étude des symptômes gastro-intestinaux et problèmes nutritionnels observés sur 983 patientes (questionnaire International Rett Syndrome Foundation)</u> 59% rapportent des troubles digestifs correspondant à une dysmorticité 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. A l'inverse la mise en place d'une gastrostomie augmente avec l'âge. Les principaux traitements utilisés sont les laxatifs dans la moitié des cas, des

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
		polyvitamines et des compléments nutritionnels dans la moitié des cas également. La gastrostomie a été effectuée dans ¼ des cas.
Gastrostomie	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009 (Motil et al. 2009)	La mise en place d'une gastrostomie pour un support nutritionnel améliore l'histoire naturelle de la dénutrition et de la cassure de la taille chez les filles RTT 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.
	Medicine (Baltimore). 2014 (Downs et al. 2014)	<u>Évaluation de la gastrostomie</u> Alors que les parents d'enfants RTT sans gastrostomie avec une alimentation orale sont très inquiets sur la quantité d'alimentation ingérée, particulièrement chez les enfants de moins de 7 ans, les parents d'enfants porteurs d'une gastrostomie sont satisfaits de la gastrostomie et se sentent moins inquiets sur l'état de santé de leur enfant. Les filles porteuses de la mutation <i>MECP2</i> p.Arg168 mutation sont souvent perçues comme ayant plus de difficultés alimentaires, avec 6 fois plus de fausses-routes par rapport à celles porteuses de la mutation p.Arg133Cys. Des toux, fausses-routes ou vomissements pendant les repas sont associés à un risque plus important de gastrostomie (pas d'amélioration spontanée avec le temps). 28.8% des filles ont une gastrostomie surtout dans le groupe des patientes avec une large délétion <i>MECP2</i> et celles porteuses de mutation p.Arg168. Les z-scores de poids pour l'âge sont augmentés de 0.86 après 2 ans de la chirurgie.
	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009 (Motil et al. 2009)	La dysfonction oropharyngée et la dysmotricité gastro-oesophagienne sont présentes dans respectivement 100% et 69% des patientes RTT. L'étendue et la sévérité de ces atteintes sont étudiées par vidéofluoroscopie. Les anomalies de la fonction oropharyngée comprennent une faible mobilité de la langue, une réduction de la clairance oropharyngée et une pénétration laryngée des liquides et des aliments solides pendant la déglutition. La dysmotricité gastro-oesophagienne comprend une absence des vagues primaires ou secondaires, une vidange retardée, une atonie, la présence de vagues tertiaires, spasmes, et un reflux gastro-oesophagien. La dysmotricité gastrique comprend une diminution du péristaltisme ou une atonie. Des apports énergétiques insuffisants sont associés avec la persistance de résidus dans l'épiglotte et les sinus pyriformes et une insuffisance de masse grasse.
	J Pediatr Gastroenterol	Ces articles princeps rapportent les difficultés alimentaires chez les filles RTT par rapport

Thème	Principales sources	Commentaires
	Nutr. 1999 (Motil et al. 1999) J Am Diet Assoc. 2003 (Isaacs et al. 2003)	aux autres causes d'encéphalopathies développementales.

2.5 Troubles osseux et orthopédiques

Thème	Principales sources	Commentaires
Ostéoporose		
	PLoS One. 2016 (Jefferson et al. 2016)	<u>Recommandations pour la prise en charge clinique des troubles osseux chez les fille RTT sur la base d'une revue de la littérature et d'un consensus d'experts</u> Des recommandations initiales ont été établies, sur la base de la littérature, associées à 11 questions ouvertes portant sur des questions, sur lesquelles la littérature était manquante et adressées à un panel d'experts d'internationaux. Le panel d'experts a revu le document selon une méthode Delphi pour atteindre un consensus d'agrément. Les experts recommandent une évaluation complète de l'histoire de fractures, du type de mutation, des traitements en cours, du stade pubertaire, du niveau de mobilité, des apports caloriques, et des marqueurs métaboliques osseux. Une ostéodensitométrie systématique doit être réalisée et répétée en fonction du risque individuel d'ostéoporose. Une augmentation de l'activité physique, l'instauration d'un traitement par calcium, une supplémentation par vitamine D sont les premières approches systématiques pour optimiser le métabolisme osseux des filles RTT. S'il y a des risques avérés d'ostéoporose selon les critères ISCD (International Society for Clinical Densitometry), l'utilisation des bisphosphonates est recommandée. Une histoire de fracture associée à une faible densité osseuse à l'ostéodensitométrie est nécessaire au diagnostic d'ostéoporose.
	Bone. 2015 (Jefferson et al. 2015)	Le contenu minéral osseux, la densité minérale osseuse et la masse maigre tendent à diminuer avec le temps chez les filles RTT avec une décroissance plus marquée pour le contenu minéral osseux. Le poids, la taille et la masse musculaire ont un impact sur la

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
		formation osseuse. Les auteurs recommandent des apports nutritionnels optimaux et une activité physique pour améliorer la santé osseuse. La progression pubertaire doit être évaluée en parallèle d'examens ostéodensitométriques réguliers pour anticiper les changements de la masse osseuse avec le temps.
	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 (Motil et al. 2014)	Il existe une diminution de la formation de l'os plutôt qu'une augmentation de la résorption osseuse qui pourrait expliquer en partie le déficit de la masse minérale osseuse chez les filles RTT. Par conséquent, il est indispensable d'assurer un apport adéquat en protéines, calcium et phosphore pour améliorer la croissance osseuse.
	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 (Motil et al. 2011)	Le déficit de vitamine D est prévalent chez les filles et les femmes RTT. L'utilisation de suppléments polyvitaminiques associée à une supplémentation de vitamine D est recommandée.
	Pediatr Res. 2011 (Jefferson et al. 2011) Pediatr Res. 2010 (Shapiro et al. 2010)	Plus de 50% des filles ont des valeurs de contenu et de densité osseuse reflétant une ostéoporose. 11% des femmes et filles ont une histoire de fractures. La faible masse osseuse est corrélée avec la sévérité clinique et la marche mais pas avec la scoliose. Certaines mutations p.Thr158Met et p.Arg270X tendent à être associées à une ostéoporose plus sévère.
	Bone. 2010 (Hofstaetter et al. 2010)	Il existe une altération significative de la minéralisation osseuse chez les patientes RTT. Ceci explique en partie la faible densité osseuse observée chez les filles RTT.
	Pediatr Res. 2008 (Motil et al. 2008)	La prévalence des z scores < ou -2 DS pour le contenu minéral osseux (BMC) et la densité minérale osseuse (BMD) sont respectivement à 59 et 45%. Bien que le BMC et la BMD augmentent avec l'âge, les z scores pour le BMC et BMD sont plus bas chez les filles les plus âgées par rapport aux plus jeunes. La prévalence des fractures et de la scoliose sont de 28 et 64%, respectivement. Les faibles z scores de BMD sont positivement associés avec les fractures et la scoliose. Ces déficits de BMD sont observés dans tous les groupes de mutations <i>MECP2</i> .
	Pediatrics. 2008 (Downs et al. 2008) Arch Dis Child. 2010	L'incidence des fractures dans cette cohorte est de 43.3 épisodes pour 1 000 personnes/an, soit 4 fois plus que dans la population générale. Ce risque est particulièrement élevé chez les filles porteuses de mutations p.Arg270X et p.Arg168X. Avoir une épilepsie augmente le

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
	(Leonard et al. 2010)	risque de fracture indépendant du statut de mutation. L'utilisation du valproate augmente le risque de fractures après 1 an et après 2 ans et plus de traitement, quels que soient la mobilité, le type d'épilepsie et le génotype des patientes. Le risque est moindre avec la lamotrigine pour la première année, mais il est le même après 2 ans. Seule la carbamazépine comporte un risque plus faible après 2 ans et plus.
Scoliose		
	Spine (Phila Pa 1976). 2016 (Downs et al. 2016)	L'âge médian du diagnostic de scoliose est de 11 ans. La scoliose est progressive dans tous les cas pour tous les types de mutations sauf pour la mutation p.Arg306Cys. La progression de la scoliose peut être freinée par la capacité de marcher seule ou avec assistance. L'angle de Cobb et la capacité de marcher à 10 ans sont des critères prédictifs pour dépister les patientes qui développeront une scoliose sévère à 16 ans.
	Dev Med and Child. 2016 (Downs et al. 2016)	Évaluation de l'impact de l'arthrodèse sur la survie et la survie d'infections respiratoires grave dans le syndrome de Rett chez 140 filles RTT (26% de la cohorte) qui ont développé une scoliose sévère (Cobb angle $\geq 45^\circ$) avant l'âge adulte (âge médian au diagnostic 8 ans 9 mois), sur la base de l'étude du registre australien (Australian Rett Syndrome Database), du registre de décès local et de l'institut australien de santé. Le taux de décès chez les filles opérées est inférieur à celui des filles non opérées (hazard ratio [HR] 0.30, 95% confidence interval [CI] 0.12-0.74; $p=0.009$), particulièrement chez les filles ayant développé une scoliose précoce (avant l'âge de 8 ans. De la même manière, l'arthrodèse est associée à une réduction du risque d'infection respiratoire grave dans le groupe des scolioses précoces (risk ratio 0.41, 95% CI 0.16-1.03; $p=0.06$).
	Spine (Phila Pa 1976). 2009 (Downs et al. 2009)	<u>Consensus d'experts sur la prise en charge de la scoliose sur la base d'un consensus d'experts (méthode Delphi), étude de la littérature et des pratiques cliniques</u> 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 RTT.
	Pediatr Res. 2010 (Percy et	<u>Étude de l'histoire naturelle de la scoliose aux US (Rare Disease Clinical Research Network</u>

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
	al. 2010)	<u>database for RTT)</u> La scoliose est notée dans 53% des cas (292 patientes) avec un âge moyen des patientes avec scoliose de 15 ans versus 6 ans pour les patientes sans scoliose. Les facteurs de risques de survenue de la scoliose sont les scores de sévérité moteur et comportemental (score MBA). Aquisitions tardives, absence ou perte de la marche, constipation sont associées à la scoliose.
	Spine (Phila Pa 1976). 2012 (Gabos et al. 2012)	L'arthrodèse pour la prise en charge de la scoliose donne des résultats techniques satisfaisants mais un taux élevé de complications médicales post-opératoires précoces. Étude rétrospective de l'évolution post-opératoire précoce chez 16 patientes RTT comparée à l'évolution de 32 patients présentant un tétraplégie spastique avec un suivi minimal de 2 ans. 15/16 ont développé des complications médicales ; toutes les patientes ont présenté au moins une complication mineure gastro-intestinale et/ou respiratoire. Les complications majeures respiratoires ont été observées chez 63% des patientes et représentent 61% de toutes les complications. Les complications majeures gastro-intestinales ont été observées chez 37% des patientes et représentent 21% de toutes les complications.
	Child Care Health Dev. 2015 (Marr et al. 2015) Dev Neurorehabil. 2016 (Downs et al. 2016)	<u>Étude de la récupération post-arthrodèse chez les filles RTT pendant les 12 mois post-opératoires sur la base de questionnaires familiaux (Australian Rett Syndrome Database), en 2006 et 2012</u> Les parents rapportent que le niveau de douleur, de l'appétit, de l'apport énergétique, et de l'humeur de leur enfant ainsi que leurs conséquences médicales ont influencé la récupération post-opératoire. La majorité ont récupéré leur capacité à tenir assise (88%), à tenir debout (81%) et à marcher (80%) à 12 mois. Selon les familles, la décision de chirurgie est associée à une peur, d'obligation, de résilience et de culpabilité pour les familles. Le développement de complications post-opératoires et l'impression d'isolement augmentent leur fardeau émotionnel, alors qu'une information adaptée, une préparation à l'intervention, une confiance dans l'équipe médicale sont des facteurs qui soulagent les familles.
	J Anesth. 2015 (Karmaniolou et al. 2015)	<u>Prise en charge péri-opératoire et devenir des patientes RTT après une chirurgie du rachis (24 patientes)</u> Les principales comorbidités pré-opératoires comportent des infections respiratoires fréquentes et une épilepsie mal contrôlée. Aucun problème durant l'induction et l'intubation n'a été noté. Les drogues analgésiques et antalgiques communes ont été utilisées. En post-

Thème	Principales sources	Commentaires
		opératoire, les complications gastro-intestinales et respiratoires sont les plus courantes. La durée moyenne de séjours en soins intensifs est de 8.1 jours et de séjour à l'hôpital de 26.5 jours.
Luxation de hanche et scoliose		
	Dev Med Child Neurol. 2010 (Tay et al. 2010)	<u>Étude de la prévalence de la luxation de hanche et de la scoliose sur la cohorte australienne (31 patientes RTT ; âge moyen de 15 ans 5 mois)</u> 48% de la cohorte présente une subluxation de hanche (migration de la tête fémorale supérieure ou égale à 30%). 8/31 patientes ont été opérées pour la prévention ou la prise en charge d'une subluxation ou luxation de hanches. 27/31 ont une scoliose avec un angle de Cobb inférieur à 10° et 20/31 avec un angle supérieur à 30°. 11/31 ont eu une arthrodèse du rachis. Compte tenu de la prévalence élevée de la luxation de hanche et des déformations rachidiennes dans le RTT, on recommande une surveillance clinique et radiologique chez les patientes les plus jeunes afin de débiter une prévention précoce.

2.6 Dysautonomie – Troubles ventilatoires – Troubles du sommeil - Allongement du QT

Thème	Principales sources	Commentaires
Dysautonomie – Troubles de la commande respiratoire Troubles du sommeil	Dev Neurorehabil. 2017 (O'Leary et al. 2017)	<u>Étude de quantification de la réponse à la douleur chez les filles RTT par l'EDA (activité électrodermale) un indicateur d'activité du système nerveux sympathique</u> L'augmentation de l' EDA (activité électrique biologique enregistrée à la surface de la peau et reflétant l'activité des glandes sudoripares et du système nerveux autonome et par conséquent, de la perception de l'individu et de son comportement involontaire), de la fréquence cardiaque, des valeurs de Face Legs Activity Cry Consolability (FLACC, échelle recommandée au niveau international pour mesurer la douleur post-opératoire et la douleur des soins chez le patient polyhandicapé, sur la base de 5 items comportementaux simples : visage, jambes, activité, cris, consolabilité) ont été étudiés pendant une ponction veineuse (invasive) et la collecte de signes vitaux (non-invasifs) en fonction du score de sévérité

Thème	Principales sources	Commentaires
		clinique dans le RTT (CSS). L'activité EDA et l'augmentation du rythme cardiaque augmentent significativement pendant la ponction veineuse et les actions non-invasives, et ne sont pas corrélées avec le score FLACC ou le score de sévérité clinique du RTT. L'augmentation de l'EDA est le critère de mesure le plus sensible de mesure de la réponse à la douleur chez les filles RTT. Ces résultats suggèrent que l'atteinte motrice dans le RTT peut biaiser les évaluations des échelles non verbales de la douleur et soulignent l'importance d'utiliser des mesures autonomiques pour évaluer et quantifier la douleur telles que la mesure de l'EDA.
	J Sleep Res. 2015 (Wong et al. 2015)	<u>Histoire naturelle des troubles du sommeil dans le RTT sur la base de questionnaires familles (320 familles) dans la Australian Rett Syndrome Database, sur une période de 12 ans</u> Cette étude montre que les troubles du sommeil sont observés chez plus de 80% des patientes et que leur prévalence diminue avec l'âge. Les accès de rires nocturnes et de cris nocturnes sont rapportés dans 77 et 49% des cas, respectivement, particulièrement chez les plus jeunes. Les filles RTT porteuses d'une large délétion <i>MECP2</i> ont une prévalence plus élevée de rires nocturnes. Le traitement permet une réduction de 1.7% de problèmes de sommeil. Les auteurs distinguent 2 groupes à l'inclusion, un avec une prévalence élevée de troubles du sommeil et un avec une prévalence faible. Environ ¾ des filles et femmes étaient dans le groupe de prévalence élevée ; ces troubles persistent avec le temps (recul de 12 ans). A l'inverse, 57% des filles avec des rires nocturnes et 42% avec des crises nocturnes présentent une amélioration modérée avec le temps (recul de 12 ans).
	Respir Physiol Neurobiol. 2013 (Ramirez et al. 2013)	<u>Anomalies ventilatoires chez les patientes RTT</u> Les troubles ventilatoires sont plus prononcés pendant la veille ; mais il existe des irrégularités ventilatoires pendant le sommeil. Pendant la veille, les patientes présentent soit des accès d'hyperventilation soit une hyperventilation irrégulière. Toutefois, il existe une grande variabilité interindividuelle dans la sévérité, l'âge de survenue, la durée, et le type de troubles ventilatoires. Les études chez le modèle murin suggèrent que différentes régions de la medulla ventrolatérale et du pont sont à l'origine des troubles ventilatoires. Des études précliniques chez le modèle murin ciblent différents récepteurs aux neuromodulateurs et neurotransmetteurs, ainsi que la fonction de MeCP2 dans les cellules

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
		gliales pour reverser les troubles ventilatoires
	Sleep Breath. 2013 (Carotenuto et al. 2013)	<u>Étude contrôlée de la polysomnographie du sommeil chez les filles RTT</u> Le groupe des filles RTT présente une altération plus importante du sommeil touchant les paramètres macrostructuraux du sommeil et respiratoires, avec une proportion plus élevée de mouvements périodiques des membres par rapport aux contrôles. Cette étude suggère que la polysomnographie est un examen utile dans l'évaluation des troubles du sommeil dans le RTT et permet d'aider à la compréhension des troubles.
	Dev Med Child Neurol. 2013 (Hagebeuk et al. 2013)	<u>Caractérisation des troubles respiratoires et du sommeil dans le RTT atypique</u> L'échelle de troubles du sommeil chez l'enfant indique que des troubles de l'initiation et du maintien du sommeil, une somnolence diurne, et des troubles respiratoires dans le sommeil. La polysomnographie montre des apnées centrales dans 1/4 cas pendant le sommeil ; pendant la veille, les apnées centrales sont enregistrées dans 2/4 cas, précédées dans tous les cas par une hyperventilation. La polysomnographie montre une proportion faible de sommeil paradoxal (REM) (9.7-18.3%), des réveils nocturnes fréquents et une faible efficacité du sommeil (intervalle 59-78%).
	Pediatr Pulmonol. 2008 (Weese-Mayer et al. 2008)	<u>Caractérisation du profil de dysautonomie et de dysrégulation cardio-respiratoire pendant la nuit chez les patientes RTT (agées de 2 à 7 ans) à domicile</u> Étude en continu des mouvements respiratoires en pléthysmographie d'inductance du thorax et de l'abdomen couplé à l'ECG chez 47 patientes RTT versus 47 témoins. Les rythmes respiratoires et cardiaques sont plus irréguliers dans la veille par rapport au sommeil, mais il existe une irrégularité respiratoire aussi dans le sommeil chez les filles RTT. Les filles RTT présentent un découplage des rythmes cardiaques et respiratoires indiquant une dysrégulation du système nerveux autonome dans la veille comme dans le sommeil.
	Brain Dev. 2007 (Young et al. 2007)	<u>Étude du type et de la fréquence des troubles du sommeil chez les filles RTT agées de 2 à 29 ans, selon un questionnaire parental rempli à 3 reprises pendant l'évolution (2000, 2002 et 2004)</u> Les troubles du sommeil sont rapportés dans 80%. La prévalence des rires nocturnes

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
		diminue avec l'âge, et la prévalence des crises nocturnes et des somnolences diurnes augmentent à l'âge. La prévalence de troubles du sommeil est plus élevée chez les filles porteuses d'une large délétion de <i>MECP2</i> , d'une mutation p.Arg294X ou p.Arg306Cys.
	Arch Dis Child. 2001 (Julu et al. 2001) Pediatr Pulmonol. 2008 (Weese-Mayer et al. 2008)	Étude du profil cardio-respiratoire chez 56 filles âgées de 2 à 35 ans par un enregistrement d'une heure des mouvements respiratoires, de la pression artérielle, de l'intervalle R-R sur l'ECG, du rythme respiratoire, des gaz du sang transcutanés, du tonus vagal et des baroréflexes mesurés de façon synchronisé. Le rythme respiratoire est normal pendant le sommeil et anormal pendant la veille. Les respirations forcées et apneustiques sont plus fréquents parmi les 5-10 ans et la respiration de type Valsalva (inspiration, blocage de la respiration puis expiration forcée par la bouche) chez les plus de 18 ans qui ont tendance à avoir une respiration normale. Le pattern de respiration inadéquate est entre 10 et 18 ans souvent associé à des vacant spells (pseudo-absences non épileptiques).
	Brain Dev. 2001 (Ellaway et al. 2001)	Absence de réduction du temps de sommeil lié à l'âge chez les filles RTT. La durée moyenne du sommeil des filles RTT dans la cohorte est de 10.75 h, le sommeil diurne de 0.77 h. L'efficacité du sommeil est de 89.7%, et la latence du sommeil de 0.52 h. Aucune différence n'a été observée en fonction de l'âge. Cette étude suggère que la durée totale et diurne de sommeil chez les filles RTT ne diminue pas avec l'âge, contrairement à l'enfant bien portant.
	Dev Med Child Neurol. 1998 (McArthur and Budden 1998) Brain Dev. 1999 (Yamashita et al. 1999) Brain Dev. 1999 (Young et al. 2007) J Pediatr. 1994 (Marcus et al. 1994)	<u>Étude actigraphique du sommeil de 9 filles RTT (age moyen de 10.1 ans), pendant une période de 10 semaines</u> <u>Étude de l'effet d'un traitement de 4 semaines de mélatonine (2.5 to 7.5 mg)</u> On observe à l'inclusion une faible efficacité du sommeil, une latence prolongée d'endormissement, et un temps de sommeil total réduit et fragmenté. La mélatonine diminue significativement la latence d'endormissement, la durée totale du sommeil et l'efficacité du sommeil pendant les 3 semaines du traitement, sans effet secondaire. La réponse au traitement est variable en fonction des patientes.
L'allongement		

Thème	Principales sources	Commentaires
de l'intervalle QT		
	Arch Dis Child. 1999 (Ellaway et al. 1999)	<u>Étude de l'intervalle QT et de la survenue de tachy-arythmie dans le RTT en ECG et par un enregistrement holter chez 34 filles RTT</u> Par rapport aux témoins les filles RTT ont des valeurs de QT corrigé supérieures à la population générale. La sévérité clinique n'est pas un signe prédictif de l'intervalle QTc chez les RTT mais constitue un risque de mort subite chez les filles RTT
	Neuropediatrics. 1999 (Guideri et al. 1999) J Pediatr. 1994 (Sekul et al. 1994)	L'incidence de la mort subite est plus élevée chez les filles RTT. Les filles Rett ont un intervalle QTc significativement allongé ($p < 0.001$) et plus d'anomalies de l'onde T ($p < 0.001$) par rapport aux filles témoins du même âge. Avec l'avancée des stades de la maladie, la proportion d'allongement du QTc et des anomalies de l'onde T augmentent. Ces anomalies augmentent avec l'âge et l'avancée dans la maladie, et constituent un risque de mort subite.

2.7 Anesthésie

Thème	Principales sources	Commentaires
Anesthésie	Paediatr Anaesth. 2003 (Coleman 2003) Paediatr Anaesth. 2002 (Khalil et al. 2002) Anaesthesia. 1994 (Konarzewski and Misso 1994)	La plupart des articles sont des présentations de cas cliniques isolés. Des résultats conflictuels sont disponibles sur la sensibilité excessive des filles RTT aux drogues sédatives et anesthésiques.

2.8 Prise en charge bucco-dentaire

Thème	Principales sources	Commentaires
Soins dentaires	Dev Period Med. 2015	<u>Manifestations orales dans le syndrome de Rett: une étude retrospective de 17 cas</u>

Thème	Principales sources	Commentaires
	(Janas and Osica 2015) Pediatr Dent. 1997 (Ribeiro et al. 1997) Spec Care Dentist. 2002 (Magalhaes et al. 2002) Med Oral Patol Oral Cir Bucal (revue) 2011 (Fuentes-Gonzalez et al. 2011)	Les principales manifestations comportent des mouvements de succion ou des morsures des doigts ou des mains (17/17), un bruxisme (14/17), une respiration buccale (7/17), un bavage (5/17), des accès de protrusion linguale (5/17). La gingivite (13/17) est l'altération des tissus mous la plus fréquente. Seules 2.7% des dents sont cariées. Une usure dentaire non-physiologique est présente dans 71% cas (12/17). Certaines manifestations orales du RTT sont liées aux traitements symptomatiques de la maladie alors que d'autres sont liées à des co-morbidités 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.

2.9 Essais thérapeutiques

Thème	Principales sources	Commentaires
Résumés des essais de traitement dans le syndrome de Rett		
	Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2002 (Percy 2002) Pediatr Neurol. 2016 (Djukic et al. 2016) PNAS. 2014 (Khwaja et al. 2014) J Child Neurol. 2003 (Liebhaber et al. 2003) Brain Dev. 2001 (Ellaway et al. 2001) J Child Neurol. 1999 (Ellaway et al. 1999) Pediatr Cardiol. 2005 (Guideri et al. 2005)	Les essais thérapeutiques contrôlés ont été conduits chez des patientes RTT, après contrôle des critères cliniques du RTT; stratification par âge, stade, et présence d'une mutation dans <i>MECP2</i>; et l'utilisation de mesures d'efficacité claires. Des essais ouverts ont été conduits pour évaluer l'effet de la L-carnitine, le régime cétogène, un antagoniste opioïde, la naltrexone, et la fluoxétine. Les essais portant sur la L-carnitine, la naltrexone, l'association folate-bétaine, la créatine l'acide folinique, et l'IgF1 étaient en double aveugle, contre placebo et ont une analyse motrice et comportementale. Les échelles cliniques utilisées étaient (i) l'échelle Motrice et comportementale pour le syndrome de Rett (MBA), l'échelle

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
	Ann Neurol. 1994 (Percy et al. 1994) J Child Neurol. 2009 (Glaze et al. 2009) Creatine J Dev Behav Pediatr. 2011 (Freilinger et al. 2011) J Child Neurol. 2012 (Hagebeuk et al. 2012) a randomized study. Fluoxetine and buspirone (Gokben et al. 2012) (case report) Fluoxetine (Temudo et al. 2009)	d'apraxie des mains (Hand Apraxia Scale), et une évaluation globale par les parents (parental Overall Well-Being Index). Aucun essai n'a permis de montrer une amélioration significative des signes cliniques du syndrome de Rett. Les essais plus récents donnent des données préliminaires sur la tolérance, la pharmacocinétique, et une efficacité de l'IgF1 recombinante (mecasermin). Un essai ouvert monocentrique portant sur 10 patientes Rett de plus de 10 ans marchantes, avec le Glatiramer acetate suggérerait une amélioration des fonctions motrices. Tous les essais thérapeutiques ont été faits en plus des des recommandations spécifiques de la prise en charge chez les filles RTT, en particulier la prise en charge du retard de croissance, des troubles ventilatoires, des crises épileptiques, de la marche, la scoliose, de la fonction gastro-intestinale. L'évaluation des filles ne peut pas être effectuée à la suite des différentes injections.
Mélatonine	Dev Med Child Neurol. 2011 (Rossignol and Frye 2011) Dev Med Child Neurol. 2011 (Guenole and Baleyte	<u>Évaluation de l'effet de la Mélatonine (2.5 à 7.5 mg)</u> Amélioration des paramètres du sommeil avec un comportement plus calme pendant la veille, et des effets secondaires minimaux.

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
	2011) Brain Dev. 1999 (Yamashita et al. 1999) Brain Dev. 1999 (Miyamoto et al. 1999) Brain Dev. 1998 (McArthur and Budden 1998)	La mélatonine permet une amélioration du temps de sommeil total et de l'efficacité du sommeil chez les filles Rett. Il existe une variabilité importante des réponses individuelles à la mélatonine. Aucun effet adverse n'a été observé à 4 semaines du traitement. Quand la mélatonine a été interrompue à 4 semaines, les troubles du sommeil sont réapparus. Ces résultats suggèrent que les troubles du sommeil chez la fille Rett pourraient être en lien avec une altération de la sécrétion de mélatonine.
Clinical trial.gov		
	NCT02738281 (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02738281)	<u>Histoire naturelle du syndrome de Rett classique, atypique et variants (NCT02738281) sur une période de 5 ans</u> • Évaluation de la croissance moyenne sur 5 ans, du périmètre crânien, • Évaluation du nombre moyen de stéréotypies par 24h à 5 ans, • Évaluation de l'épilepsie rapportée à 5 ans après l'inclusion, • Évaluation de la scoliose rapportée à 5 ans après l'inclusion, • Le score CSS une échelle de sévérité clinique à 5 ans après l'inclusion, • Le score MBA une échelle d'évaluation motrice et comportementale (performance) score à 5 ans après l'inclusion, • Des mesures de qualité de vie 5 ans après l'inclusion, avec un score de qualité de vie pour l'enfant (CHQ), et par l'aidant /parent (SF-36).
	NCT02715115, Essai de phase 2 (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02715115)	Une étude de sécurité du NNZ-2566 dans la population de RTT pédiatrique (NCT02715115). Il s'agit d'une étude randomisée, en

Thème	Principales sources	Commentaires
		double aveugle, contre placebo, avec des doses croissantes pour étudier la sécurité et la pharmacocinétique du NNZ-2566 oral chez les filles RTT à un âge pédiatrique (5-15 ans).
	NCT02563860, Essai de phase 2 (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02563860)	Étude ouverte de phase 2, du traitement par Statines (NCT02563860) chez les filles Rett Syndrome, étude ouverte avec une augmentation progressive des doses de Lovastatin chez les filles RTT âgées de 3 ans et plus (enfant, adulte, sénior).
	NCT01520363, Essai de phase 2 (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01520363)	Étude contre placebo du Dextromethorphan dans le syndrome de Rett (NCT01520363), age 1 à 10 ans.

2.10 Puberté – Evolution à l'âge adulte

Thème	Principales sources	Commentaires
Puberté		
	Pediatr Neurol. 2014 (Killian et al. 2014) Brain Dev. 2013 (Knight et al. 2013)	<u>Étude de la trajectoire pubertaire chez les filles Rett</u> La trajectoire diffère de la population générale. Le BMI affecte le timing de la puberté, mais sans relation avec la présentation clinique du Rett, ni le type de mutations dans <i>MECP2</i> .
Transition pédiatrie-adulte		
	Orphanet J Rare Dis. 2014 (Anderson et al. 2014)	<u>Étude longitudinale sur la cohorte australienne (396 patientes sur 20 ans)</u> L'âge médian de la cohorte est de 25 ans (de 18 à 54 ans). La majorité des filles Rett (71%) vivent au domicile familial, et les autres vivent en institution. Plus de la moitié marchent soit indépendamment (18%) ou avec assistance (43%). La majorité (86%) ont développé une scoliose, dont 40% ont été opérées. Près des 2/3 des patientes (64%) poursuivent un traitement anti-épileptique. La constipation est très prévalente (83%) et la plupart ont des problèmes d'éructation et de ballonnement (53%). Les troubles du sommeil sont courants (63%), et l'anxiété et les troubles du sommeil sont plus fréquents chez les filles de 26-30

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
		ans par rapport aux plus jeunes ou aux plus âgées. Les autres problèmes rapportés sont des infections urinaires, des pneumonies infectieuses. Ces données soulignent l'importance du suivi pluridisciplinaire des femmes Rett adultes pour anticiper les problèmes de santé et optimiser leurs prises en charge.
	Am J Med Genet A. 2008 (Halbach et al. 2008)	<u>Étude néerlandaise sur la base de questionnaires parentaux, portant sur 70 patientes Rett âgées de plus de 16 ans</u> Cette étude confirme la forte dépendance des femmes Rett. Alors que la dénutrition est bien connue, le surpoids chez l'adulte est mal connu. Avec l'âge, le syndrome de Rett se manifeste par une majoration de la cyphose, de la dysautonomie, et une amélioration des fonctions de communication. Les besoins médicaux principaux portent sur les signes de dysautonomie et leurs relations avec la qualité du sommeil, la respiration, et le comportement des patientes Rett.
	Clin Genet. 2013 (Halbach et al. 2013)	<u>1^{ère} étude longitudinale de l'évolution des patientes Rett à l'âge adulte, sur une population de 53 patientes Rett adulte néerlandaises, sur la base d'un questionnaire parental, sur une période de 5 ans</u> Les patientes Rett adultes (âge moyen à l'évaluation 31.4 ans) ont une maladie relativement stable. Le profil évolutif est caractérisé par une dégradation lente de la motricité globale, contrastant avec une amélioration des fonction de communication, moins de dysautonomie, une épilepsie moins active, et un bon état général. 7/53 patientes sont décédées pendant la période d'évaluation
	Am J Med Genet A. 2003 (Smeets et al. 2003)	<u>Étude du profil évolutif du syndrome de Rett chez 24 patientes porteuses d'une mutation MECP2</u> Trois profils évolutifs ont été identifiés en fonction de la mutation MECP2. Le génotype p.Arg133Cys est principalement associé à une présentation autistique alors que le génotype p.Arg306Cys est associé à une progression plus lente de la maladie. D'autre part, la délétion C-Terminale est associée à une progression plus rapide de la scoliose. Les femmes les plus âgées avec un syndrome de Rett sont souvent non diagnostiquées.

2.11 Accompagnement psycho-socio-éducatif, qualité de vie

Thème	Principales sources	Commentaires
Qualité de vie (QdV)		
	Am J Med Genet. 2016 (Epstein et al. 2016)	<u>Définition des critères pour établir une échelle de qualité de vie selon des méthodes quantitatives</u> (étude sur questionnaires adressés à 21 familles de filles Rett âgées de 6 à 18 mois, de la cohorte australienne) Après un entretien téléphonique semi-structuré, 10 items ont été identifiés : impression de bonne santé physique, présence d'une douleur physique ou inconfort, bien-être général et comportement, capacité de communication, mouvement et mobilité, qualité des interactions sociales, diversité des activités, accès aux soins et services, stabilité de la vie quotidienne, environnement naturel.
	Neurology 2011 (Lane et al. 2011) Ment Illn. 2016 (Parisi et al. 2016)	Étude rétrospective chez 260 patientes Rett âgés de 5 à 18 ans sur des données cliniques (NIH-sponsored RTT natural history study), mesurant la qualité de vie avec le CHQ-PF50 en fonction du score de sévérité clinique (CSS) et le score moteur et de comportement (MBA). Une atteinte clinique sévère est associée à un score QOL physique bas, mais une atteinte motrice sévère et un début précoce des stéréotypies sont associés à un meilleur score QOL psychosocial. A l'inverse, une meilleure fonction motrice est associée à un plus mauvais score QOL psychosocial. L'évaluation standard du QOL psychosocial chez l'enfant et l'adolescente présentant un syndrome de Rett diffère significativement en fonction de la sévérité de l'atteinte motrice. Le questionnaire (Child Health Questionnaire 50 (CHQ-PF50) représente un des outils de mesure les plus fiables de l'évolution de patientes Rett.
	Pediatr Neurol. 2016 (Killian et al. 2016)	<u>Qualité de vie des aidants : facteurs prédictifs</u> Étude sur questionnaire de la cohorte australienne (727 participants). La qualité de vie des aidants dans le syndrome de Rett est comparable à celle des aidants d'autres maladies chroniques. Elle est stable sur une période d'évaluation de 5 ans . Les caractéristiques de la maladie (sévérité de la maladie définie par le CSS, la présence d'une épilepsie mais pas son activité) impactent significativement la qualité de vie, et le facteur qui impacte le plus la qualité de vie est la difficulté d'alimentation. Les principales sources d'altération de la qualité de vie sont le stress émotionnel, la

Thème	Principales sources	Commentaires
		dépendance, l'altération de la dynamique familiale.
	Orphanet J Rare Dis. 2017 (Mori et al. 2017)	<u>Étude de la qualité de vie des filles CDKL5 et de leurs familles (questionnaire australien chez 192 familles)</u> La qualité de vie des familles/aidants est considérablement altérée, en particulier s'il y a des troubles du sommeil et les enfants alimentés par voie orale (par rapport à ceux porteurs de gastrostomie).
Expérience de la douleur		
	J Dev Phys Disabil. 2015 (Barney et al. 2015)	Étude de l'expérience de la douleur selon des approches subjectives et objectives chez les filles Rett sur une population de 18 filles Rett (age moyen= 12.8 years, SD= 6.32). On retrouve dans la majorité des cas (89%) une expérience de douleur, d'origine gastro-intestinale (8/18), musculo-squelettique (5/18), et liée aux crises épileptiques (5/18). Les douleurs sont décrites comme intenses (score 0-10; $M= 5.67$, $SD= 3.09$) et prolongées ($M= 25.22$ heures, $SD= 53.52$).
	Clin J Pain. 2013 (Symons et al. 2013)	<u>Évaluation de la douleur par les aidants chez 44 patientes Rett (age moyen = 21.5, SD = 13.5), selon les items de l'échelle</u> Non-Communicating Children's Pain Checklist – Revised Près d'un quart (24%) des répondants rapportent une douleur prolongée de 8 jours ou plus dans les 30 derniers jours. Les signes de douleurs les plus fréquents sont l'expression faciale (85%) une vocalisation (82%, i.e, grognement, cris). La source principale de douleur est gastro-intestinales (66%). La fréquence de la douleur est significativement corrélée à l'âge, le nombre de sources de douleurs, et des co-morbidités du Rett.

2.12 Echelles

Thème	Principales sources	Commentaires
Echelles d'évaluation dans le syndrome de Rett		

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
	Plos One 2016 (Downs et al. 2016)	Validation de l'échelle Rett Syndrome Gross Motor Scale could be an appropriate measure of gross motor skills in clinical practice and clinical trials.
	J Child Neurol. 2015 (Neul et al. 2015)	<u>Identification de critères spécifiques du syndrome de Rett pour l'échelle Clinical Global Impression (CGI).</u> Il s'agit d'une échelle de type Likert en 7 points. Les critères spécifiques comportent de items intépendants déterminant la sévérité de la maladie (CGI-S) et des items de mesure de l'amélioration (CGI-I).
	Am J Med Genet A. 2009 (Smeets et al. 2009)	<u>Echelle de sévérité simplifiée</u> Les informations portent sur 6 caractéristiques du Rett : capacité à tenir assise, marcher, utilisation des mains, langage, épilepsie et scoliose. Chaque domaine est coté de 0 à 3, dans lequel : 0 est la situation normale 1 indique une capacité diminuée à tenir assise et à marcher, une utilisation réduite des mains, quelques mots, une épilepsie contrôlée et une scoliose légère 2 indique que les capacités à tenir assise et marcher, ainsi que l'utilisation des mains et du langage sont perdues, une épilepsie non contrôlée, une absence de langage, et une scoliose sévère 3 indique que les capacités à tenir assise et marcher, ainsi que l'utilisation des mains et du langage n'ont jamais été acquises, l'existence d'états de mal épileptiques, et une scoliose sévère, opérée Le score maximal de 18 permet d'évaluer de façon globale la sévérité du syndrome de Rett en se concentrant sur les items considérés comme étant déterminants sur l'évolution et la sévérité à long terme.
	J Autism Dev Disord. 2007 (Fyfe et al. 2007)	<u>Développement d'un outil d'évaluation vidéo du syndrome de Rett</u> Les items évalués portent sur l'alimentation, la capacité à boire, la communication, l'utilisation des mains, les mouvements anormaux, la mobilité, la dépendance aux soins.
	Mov Disord. 1990 (FitzGerald et al. 1990)	<u>Analyse du comportement moteur et du comportement (MBA Motor Behavioral analysis)</u> L'échelle MBA inclue des mesures du comportement/ interactions sociales (intervalle 0–64), une évaluation orofaciale/respiratoire (intervalle 0–28), et une évaluation motrice et des signes physiques (intervalle 0–56).

Thème	Principales sources	Commentaires
		L'échelle est plus exhaustive que la CSS car elle permet d'évaluer la dysfonction motrice, comportementale, respiratoire tout en étant dynamique. Il existe une redondance entre les échelles MBA et CSS. La différence entre les 2 échelles est que la MBA est plus exhaustive et la CSS porte plutôt sur des signes développementaux.
	Ann Neurol. 2010 (Percy et al. 2010)	<u>L'échelle de sévérité globale (CSS Clinical Severity Scale)</u> a été utilisée pour évaluer plus de 1000 RTT, étude des corrélations phénotype-génotype. Cette échelle permet au clinicien de noter les symptômes clé. Il permet de grader les symptômes clés de la maladie sur une échelle de Likert de 0-4 ou 0-5 avec un score total maximum 58. La CSS permet d'évaluer 13 groupes d'items : âge du début de la régression (range 1–5), statut de croissance somatique et du périmètre crânien (range 0–8), fonction motrice (range 0–19), communication (range 0–9), comportement et signes neurologiques du Rett (range 0–17). Les scores de tous les items sont additionnés pour un score global (range 1–58).
	J Child Psychol Psychiatry. 2002 (Mount et al. 2002)	<u>Le questionnaire Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ) permet d'évaluer le phénotype comportemental dans le RTT.</u> Il s'agit d'une checklist de 42 items comportementaux et émotionnels chez les filles RTT, avec pour but de définir les types et la sévérité des symptômes comportementaux chez les filles RTT par rapport aux filles atteintes d'une déficience intellectuelle sévère. Huit domaines sont explorés : humeur générale, problèmes respiratoires, comportement des mains, mouvements répétitifs de la face, balancement du tronc et le facies sans expression, les comportements nocturnes, anxiété/frayeur, et la capacité à marcher/tenir debout.

2.13 Survie et causes de décès

Thème	Principales sources	Commentaires
Survie et causes de décès		
	Orphanet J Rare Dis. 2014 (Anderson et al. 2014)	La survie est estimée à 77.6% à 20 ans, 71.5% à 25 ans et 59.8% à 37 ans.

PNDS Syndromes de Rett et apparentés

Thème	Principales sources	Commentaires
		L'âge médian de la cohorte est de 25 ans (de 18 à 54 ans). La majorité des filles RTT (71%) vivent au domicile familial, et les autres vivent en institution. Plus de la moitié marchent soit indépendamment (18%) ou avec assistance (43%).
	Dev Med Child Neurol. 2010 (Freiling et al. 2010) Brain Dev. 2001 (Berg and Hagberg 2001) Brain Dev. 2001 (Hagberg et al. 2001) J Pediatr. 2006 (Laurvick et al. 2006)	<u>Étude de la survie dans le RTT: comparaison de la cohorte originale suédoise avec les données obtenues de l'Australian Rett Syndrome Database</u> Dans la série suédoise 1971-1999, Berg and Hagberg rapportent un taux de mortalité de 18% (âge médian au décès 24 ans) dans une cohorte de 54 filles RTT (intervalle d'âge 5–60 ans; médian 20 ans). Dans la cohorte de l'Australian Rett Syndrome Database (ARSD), la patiente la plus âgée à 28 ans, la mortalité est de 2% à 10 ans et de 22% à 25 ans. Dans la série suédoise, la plupart des décès sont liés à une mort subite inattendue dans le sommeil ou une infection aigüe, alors que dans la cohorte australienne, la plupart des décès sont liés à une pneumopathie. Les autres causes de décès sont la mort subite inattendue dans un contexte d'épilepsie (SUDEP), un dysautonomie sévère avec ou sans arythmie cardiaque, une dilatation gastrique aigüe avec rupture gastrique, ou des problèmes liés aux traitements.
	J Paediatr Child Health. 2016 (Downs et al. 2016)	<u>Management éthique des comorbidités (scoliose et retard de croissance) dans le syndrome de RTT (revue de la littérature et expérience de Australian Rett Syndrome Database 1993-2016)</u> L'arthrodèse est associée à une réduction de la mortalité et une amélioration respiratoire. La gastrostomie est associée à une reprise pondérale. Ces 2 traitements agressifs doivent être réalisés en concertation avec le projet familial, avec une attention particulière avec leurs besoins et leurs souhaits. Des pratiques basées sur l'évidence accompagnées d'un cadre éthique solide permettent de construire un projet médical avec les familles en solidifiant les liens avec les familles en réduisant l'impact négatif du handicap sur les familles, ce qui permet d'améliorer la santé et la qualité de vie des filles RTT.

Annexe 1. Liste des participants

Rédacteurs

Pr Nadia Bahi-Buisson, neuropédiatre, Paris

Pr Christophe Philippe, généticien biologiste, Dijon

Groupe de travail multidisciplinaire

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

Groupe de lecture

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

Membres ou consultants spécialistes hors sites

- Dr Isabelle Fontaine, médecin généraliste en IME, Ile de France
- Association Française du Syndrome de Rett
 - Mélanie Sembeni, présidente
 - Sophie Bourdon, vice-présidente

Références bibliographiques

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 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. Wiczorek, 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. Ameer, 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. Gyllenstein, 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. Bienvu, 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

Tarquino, 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. Sciricchio, 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.
- Halbach, N. S., E. E. Smeets, C. T. Schrander-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 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 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

Tarquino, 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). "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. Freilinger, 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. Matsushita, 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 mecasermin (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. Schrandt-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

Freilinger, 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.